

厚生労働科学研究費補助金
創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

課題番号 H16-創薬-003

エイズ発症機序・宿主防御免疫機構解析のための
動物モデルの確立およびその応用

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 俣野 哲朗

平成17(2005)年 3月

研究組織

研究者氏名		所属	職名
俣野 哲朗	主任研究者	東京大学大学院医学系研究科	助教授
森 一泰	分担研究者	国立感染症研究所エイズ研究センター	主任研究官
本多 三男	分担研究者	国立感染症研究所エイズ研究センター	グループ長
木村 彰方	分担研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授
宮澤 正顕	分担研究者	近畿大学医学部	教授
保富 康宏	分担研究者	三重大学医学部	助教授
明里 宏文	分担研究者	国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センター	主任研究官

目 次

I.	総括研究報告書	
	エイズ発症機序・宿主防御免疫機構解析のための動物モデルの確立 およびその応用	1
	主任研究者：俣野哲朗（東京大学大学院医学系研究科・助教授）	
II.	分担研究報告	
1.	MHC ハプロタイプの異なるサルにおいて誘導される SIV 特異的 CD8 陽性 T リンパ球の SIV 複製阻止能の比較解析	11
	主任研究者：俣野哲朗（東京大学大学院医学系研究科・助教授）	
2.	SIV 感染制御サルにおける SIV 特異的 CD4 陽性 T リンパ球の役割	17
	分担研究者：森一泰（国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官）	
3.	組換えワクチンにより誘導される抗原特異的免疫反応の解析	28
	分担研究者：本多三男（国立感染症研究所エイズ研究センター・グループ長）	
4.	実験動物サルにおける MHC クラス I 及び KIR 遺伝子群を中心とする免疫制御 遺伝子の解析	33
	分担研究者：木村彰方（東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授）	
5.	ワクチン効果判定モデル系の確立と SIV 感染抵抗性遺伝子同定のための アカゲサル MHC クラス II 遺伝子の解析	39
	分担研究者：宮澤正顕（近畿大学医学部・教授）	
6.	抗原提示を効率よく行う新規ワクチンの開発に関する研究	43
	分担研究者：保富康宏（三重大学医学部・助教授）	
7.	SIV 複製及び宿主免疫回避に関わるウイルス側・宿主側因子の作用機構に 関する解析	51
	分担研究者：明里宏文（国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センター ・主任研究官）	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	55
IV.	研究成果の刊行物・別刷	59

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

エイズ発症機序・宿主防御免疫機構解析のための動物モデルの確立およびその応用

主任研究者 俣野 哲朗 東京大学大学院医学系研究科助教授

研究要旨

エイズ発症阻止を目的とした抗エイズ薬開発研究においては、エイズ発症機序の解明が不十分であることが大きな障害となっている。その解明には、動物モデルを用いた個体レベルでの解析が重要な役割を担っているが、現状で最適のエイズモデルとされているサル免疫不全ウイルス（SIV）感染サルモデルにおいては、エイズ発症に密接に関与する宿主因子の情報が全く不足している。そこで本研究では、評価系として有用であるだけでなく、抗エイズ薬開発につながるエイズ発症機序解明を可能とするサルエイズモデルの確立を目的とし、主要組織適合性抗原（MHC）を中心とするサル宿主因子及びそのエイズ発症への関与についての解析を行なうこととした。主対象は、東南アジア系アカゲサルで、6頭の交配用雄サル由来の6家系とした。平成16年度には、RSCA（reference strand-mediated conformation analysis）法を用いたサルMHCクラスI（MHC-I）Mamu-A・Mamu-B遺伝子型同定法およびDGGE（denaturing gradient gel electrophoresis）法を用いたサルMHCクラスII（MHC-II）DRB・DP・DQ遺伝子型同定法を確立し、6家系について各々2つずつ計12のMHC-I・MHC-IIハプロタイプを決定した。また、より迅速なハプロタイプングを目的としたマイクロサテライト多型解析手法の導入を試み、上記手法とあわせて、6家系100頭以上のMHCハプロタイプングを行なった。さらに、ワクチン前臨床試験に用いた約20頭のサルにおいては、これらの情報をもとに、MHCハプロタイプとワクチンによるウイルス複製抑制効果との関係について検討した。その結果、急性エイズ発症を引き起こすサルヒト免疫不全ウイルスSHIV89.6PDの複製制御と比較して、慢性エイズ発症を引き起こすSIVmac239の複製制御の方がより困難で、高い複製抑制能を有する細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の誘導を必要とすることが示唆された。一方、上記のうちの1家系の交配用雄サルR90-120の有するMHCハプロタイプ90-120-aおよび90-120-bの解析を進展させて、そのMHC-I Mamu-A・Mamu-BおよびMHC-II DRBハプロタイプ構成を決定した。このうちMHCハプロタイプ90-120-aを有するサル群では、Gagを主抗原とするCTL誘導型ワクチン接種によりSIVmac239複製制御が認められたため、90120-a由来のMHC-I拘束性Gag CTLエピトープの同定を進めたところ、高いSIV複製抑制能を有するエピトープ特異的CTLが複数見いだされた。このMHCハプロタイプ90-120-aを有するサル群を、選択的交配により優先的に繁殖し解析を進めるサル群の第1候補と決定した。このようにハプロタイプレベルでMHCが同定され、MHC拘束性エピトープおよびエピトープ特異的CTLのウイルス複製抑制能についての情報が確立したサル群の樹立は、他に例がなく、エイズ発症機序の解明およびそれに基づくエイズ発症阻止法の開発に極めて有用であると考えられる。今後、90120-aだけでなく、別のMHCハプロタイプを有するサル群についても解析を行ない、モデル確立を進める予定である。

分担研究者

森一泰	国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官
本多三男	国立感染症研究所エイズ研究センター・グループ長
木村彰方	東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授
宮澤正顕	近畿大学医学部・教授
保富康宏	三重大学医学部・助教授
明里宏文	国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センター・主任研究官

A. 研究目的

HIV 感染自然経過では、宿主適応免疫反応が誘導されるにもかかわらず HIV 複製が制御されず、慢性持続感染が成立し、エイズ発症へと進行する。エイズ発症阻止を目的とした抗エイズ薬開発研究においては、このエイズ発症機序の解明が不十分であることが大きな障害である。エイズ発症機序の解明には、動物モデルを用いた個体レベルでの解析が重要であるが、現状で最適のエイズモデルであるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルモデルにおいては、エイズ発症に密接に関与する宿主因子の情報が全く不足している。

HIV 感染に対する宿主適応免疫系エフェクターとしては、CD8 陽性細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が中心的役割を担っていることが知られている。実際、抗レトロウイルス薬による HIV 複製抑制においても、CTL の助けが必須である。さらに、エイズワクチン開発研究においては、ワクチン誘導 CTL による HIV 複製制御の可能性が追求されている。したがって、エイズ発症阻止法の開発を考える際には、まず第一に、CTL の関与を検討しうるシステムが必要と考えられる。

そこで本研究では、評価系として有用であるだけでなく、抗エイズ薬開発につながるエイズ発症機序解明を可能とするサルエイズモデルの確立を目的とし、主要組織適合性抗原 (MHC) を中心とするサル宿主因子及びそのエイズ発症への関与についての解析を行なうこととした。主対象は、東南アジア系ア

カゲサルで、6 頭の交配用雄サル由来の 6 家系とした。東南アジア系アカゲサルの SIV 感染モデルは、欧米のインド系アカゲサル感染モデルと比較して、ヒト HIV 感染症に近いモデルであることが示唆されており、本研究の成果は最も優れたエイズモデルの確立に直結すると期待される。

平成 16 年度は、主に下記の点について解析を行なった。

- (a) サル MHC クラス I (MHC-I) Mamu-A・Mamu-B およびサル MHC クラス II (MHC-II) DRB・DP・DQ 遺伝子型同定法の確立。
- (b) 6 家系の主要 MHC ハプロタイプの決定および各家系 (子孫) サルのハプロタイピング。
- (c) MHC ハプロタイプと CTL 誘導ワクチンの効果との関係についての解析。
- (d) CTL 誘導型ワクチン接種により SIVmac239 複製制御が認められた MHC ハプロタイプ 90120-a 共有サル群について、90120-a 由来の MHC-I 拘束性 CTL エピトープ同定とそのエピトープ特異的 CTL の SIV 複製抑制能の検討。
- (e) CD4 陽性ヘルパー T リンパ球 (HTL) エピトープの検索。その他、CTL 反応に関与する因子についての検討。

B. 研究方法

- (1) RSCA 法を用いたサル MHC-I Mamu-A・Mamu-B 遺伝子型同定法の確立を試みた。さらに、より迅速なハプロタイピングにつながるマイクロサテライト多型解析手法の導入目的で、ヒト HLA 領域にマップされているマイクロサテライトマーカーを用いたサル個体識別及び MHC ハプロタイプ構造解析が可能か否かを検討した。(木村)
- (2) DGGE 法を用いたサル MHC-II DRB・DP・DQ 遺伝子型同定法の確立を試みた。(宮澤)
- (3) 上記(1)(2)の手法を用いて、各家系の交配用雄サル計 6 頭の MHC ハプロタイプ構成を調べた。さらに 100 頭以上の子孫サルの MHC-I・MHC-II 遺伝子多型解析を行なった。(木村・宮澤)

- (4) SIV Gag を主抗原とする CTL 誘導ワクチン (DNA プライム・Gag 発現センダイウイルス [SeV-Gag]ベクターブーストワクチン) 接種後に、サルヒト免疫不全ウイルス SHIV89.6PD あるいは SIVmac239 チャレンジをうけたサルの MHC ハプロタイプとウイルス複製制御の有無について検討した。(俣野・木村・宮澤)
- (5) MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサル群において、SeV-Gag ブースト後、共通して誘導される CTL エピトープを検索した。さらに、90120-a を有するサルの SIVmac239 感染慢性期のウイルスゲノム塩基配列を解析し、CTL エスケープ変異の有無を調べた。(俣野)
- (6) SIV 感染慢性期の SIV 特異的 T リンパ球反応を解析し、エピトープを検索した。(森)
- (7) コドン至適化 SIV gag 遺伝子発現 BCG ベクターを作成し、Gag 特異的 CTL 誘導効率の向上を試みた。(本多)
- (8) 糖鎖結合部位を欠損させた SIV Env (d5G Env) の発現およびその抗原提示効率を、野生型 Env と比較検討した。(保富)
- (9) MHC-I の細胞表面発現抑制能を有する Nef と MHC-I の相互作用を検討するうえで重要となる Nef の機能ドメインについて検討した。(明里)

(倫理面への配慮)

サル動物実験は、倫理面も含めて、国立感染症研究所動物実験委員会の審査を受け、その承諾を得てから開始した。

C. 研究結果

- (1) RSCA 法を用いたサル MHC-I Mamu-A・Mamu-B 遺伝子型同定法を確立した。さらに、マイクロサテライト座位の多型解析によるハプロタイプングの可能性を示した。(木村)
- (2) DGGE 法を用いたサル MHC-II DRB・DP (DPA・DPB)・DQ (DQA・DQB) 遺伝子型同定法を確立した。(宮澤)
- (3) 6 家系の交配用雄サルの各々 2 つずつ計 12 の

MHC ハプロタイプを表 1 のように決定した。このうちの 1 家系の交配用雄サル R90-120 の有する MHC ハプロタイプ 90-120-a および 90-120-b の解析を進展させて、その MHC-I Mamu-A・Mamu-B および MHC-II DRB ハプロタイプ構成を決定した。さらに、MHC-I については、他のハプロタイプ由来のものもあわせ、Mamu-A 8 アリル・Mamu-B 16 アリルの塩基配列を明らかにした。MHC-II については、これまでの DRB に加え、DPA・DPB・DQA・DQB のアリル決定が進んだ。また、6 家系の子孫サルについては 100 頭以上の MHC ハプロタイプを同定した。このうち 20 頭あまりは、ワクチン接種やウイルスチャレンジ実験が行なわれていない新規実験用サルであった。(木村・宮澤)

表 1. 交配用雄サルの MHC ハプロタイプ

交配用雄サル	MHC-I ハプロタイプ	MHC-II ハプロタイプ
R-90-120	90120-a	90120-a
	90120-b	90120-b
R-90-010	90010-d	90010-d
	90010-e	90010-e
R-90-030	90030-g	90030(90010)-d
	90030-h	90030-h
R-90-088	90088-j	90088-j
	90088-k	90088-k
R-89-002	89002-p	89002-p
	89002-q	89002-q
R-89-075	89075-s	89075-s
	89075-t	89075-t

- (4) ワクチン接種後の SHIV89.6PD チャレンジ実験では、いずれの MHC ハプロタイプにおいてもウイルス複製は制御されたが、ワクチン接種後の SIVmac239 実験では、ウイルス複製が制御されるものとそうでないものが認められた (表 2)。(俣野・木村・宮澤)

- (5) MHC ハプロタイプ 90120-a 由来の MHC-I 拘束性 Gag CTL エピトープとして、これまで同定した Gag206-216 エピトープに加えて、Gag241-249 エピトープおよび Gag367-381 エピトープを同定した。90120-a を有するサル SIVmac239 感染慢性期のウイルスゲノム塩基配列解析では、これら 3 つのエピトープ特異的 CTL に対するエスケープ変異が優位となっていることが示された。(俣野)
- (6) SIV 感染慢性期の SIV 特異的 T リンパ球反応の解析では、Gag・Env・Nef に、HTL エピトープが数多く存在することが示された。(森)
- (7) コドン至適化 SIV gag 遺伝子発現 BCG ベクターの発現効率、従来の野生型 SIV gag 遺伝子発現 BCG ベクターより優れており、Gag 特異的 CTL 誘導効率の向上が期待された。(本多)
- (8) 糖鎖結合部位を欠損させた SIV Env (d5G Env) の発現局在は、野生型 Env と異なっていることが示され、その Env 特異的 CTL 誘導効率は、野生型 Env より高いことが示唆された。さらに、野生型 Env では誘導されず、d5G Env でのみ誘導される CTL エピトープが認められた。(保富)
- (9) MHC-I の細胞表面発現抑制に関わる Nef の機能ドメインとしては、これまで HIV Nef と SIV Nef とで異なるものしか知られていなかったが、今回、両者に共通する機能ドメインが存在する可能性が示唆された。(明里)

D. 考察

MHC-I・MHC-II とも遺伝子多型解析法が確立し、主対象の 6 家系の主要な MHC ハプロタイプを決定することができた。アレル決定も進み、欧米で解析が進んでいるインド系アカゲサルとの違いがより明らかとなってきた。さらに、マイクロサテライト多型解析法が確立すれば、迅速なハプロタイプングが可能となると期待される。また、MHC-II DP・DQ の遺伝子多型解析は、これまで世界的にも進んでおらず、解析の進展により新たな知見がえられる

可能性が期待される。

本研究のようにハプロタイプレベルでサル MHC タイピングを行なっている例は他になく、表 2 に示したような MHC ハプロタイプとワクチン効果との関係についての解析結果は、非常に貴重なものである。この解析から、急性エイズ発症を引き起こすサルヒト免疫不全ウイルス SHIV89.6PD の複製制御と比較して、慢性エイズ発症を引き起こす SIVmac239 の複製制御の方がより困難で、高い複製抑制能を有する CTL の誘導が必要であることが示唆された。

CTL エスケープは、その CTL のウイルス複製抑制能の指標となりうる。したがって本研究でえられた結果から、MHC ハプロタイプ 90-120-a 由来の MHC-I 拘束性 Gag CTL エピトープとして同定された Gag206-216・Gag241-249・Gag367-381 エピトープ特異的 CTL は、いずれも高い SIV 複製抑制能を有すると考えられた。

この MHC ハプロタイプ 90-120-a を有するサル群では、MHC ハプロタイプ構成の解析が最もよく進んでおり、高い SIV 複製抑制能を有する複数のエピトープ特異的 CTL がワクチンにより誘導されることから、このサル群を選択的交配により優先的に繁殖し解析を進める第 1 候補と決定し、繁殖を行なっている日本野生動物研究所に依頼した。この MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサルを用いたワクチン接種群と非接種群との比較実験は、感染自然経過における慢性持続感染成立機序の解明やワクチン誘導 CTL の複製抑制効果の解析に非常に有用である。

今後、CTL に加え、HTL の解析が進展すれば、エイズ発症機序解析のモデルとして、一層優れたものとなると期待される。BCG ベクターや、d5G Env を用いた実験結果は、抗原提示の手法の違いが CTL 誘導にどのように影響するかを考えるうえで興味深い。また、Nef の機能ドメインについて今回えられた結果は、HIV Nef と SIV Nef に共通した細胞表面 MHC-I 発現抑制機序があることを示唆している点で重要である。

E. 結論

サル MHC-I Mamu-A・Mamu-B および MHC-II DRB・DP・DQ 遺伝子型同定法を確立し、東南アジア系アカゲサル 6 家系について各々2 つずつ計 12 の MHC ハプロタイプを決定した。また、6 家系の子孫サル 100 頭以上の MHC ハプロタイピングを行なった。これらの情報をもとに、ワクチン前臨床試験に用いた 20 頭あまりのサルにおいて、MHC ハプロタイプとウイルス複製制御の有無についての検討が可能となった。MHC ハプロタイプ 90120-a 由来の MHC-I 拘束性の CTL エピトープを新たに同定し、このハプロタイプを有するサル群

では、Gag を主抗原とする CTL 誘導ワクチンにより、少なくとも 3 つの複製抑制能の高いエピトープ特異的 CTL が誘導されることを明らかにした。このようにハプロタイプレベルで MHC が同定され、MHC 拘束性エピトープおよびエピトープ特異的 CTL のウイルス複製抑制能についての情報がえられたサル群の樹立は、他に例がなく、エイズ発症機序の解明およびそれに基づくエイズ発症阻止法の開発に極めて有用であると考えられる。今後、90120-a だけでなく、別の MHC ハプロタイプを有するサル群についても解析を行ない、モデル確立を進める予定である。

表 2. ワクチン接種・ウイルスチャレンジを行なったアカゲサルの MHC ハプロタイプ

サル ID	MHC ハプロタイプ	チャレンジ	ウイルス複製制御
R-179	90120-b	SHIV89.6PD	制御
R-172	90120-b	SHIV89.6PD	制御
R-165	90122-e = 90010-e	SHIV89.6PD	制御
R-186	90010-e	SHIV89.6PD	制御
R-152	90010-e	SHIV89.6PD	制御
R-141	90010-e, 90030-g	SHIV89.6PD	制御
R-177	90030-h	SHIV89.6PD	制御
R-148	90030-h	SHIV89.6PD	制御
R-209	90120-a	SIVmac239	制御
R-222	90120-a	SIVmac239	制御
R-232	90120-a	SIVmac239	制御
R-225	90120-b	SIVmac239	制御不能
R-196	90122-e = 90010-e	SIVmac239	制御不能
R-211	90122-e = 90010-e	SIVmac239	制御
R-195	90010-d	SIVmac239	制御
R-220	90088-j	SIVmac239	制御不能

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- (1) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y. Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199:1709-1718, 2004.
- (2) Lun WH, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Mori K, Sata T, Nagai Y, Matano T. Loss of virus-specific CD4⁺ T cells with increases in viral loads in the chronic phase after vaccine-based partial control of primary simian immunodeficiency virus replication in macaques. *J Gen Virol* 85:1955-1963, 2004.
- (3) Kato M, Igarashi H, Takeda A, Horie S, Higashihara E, Matano T. Stimulation of virus-specific T cell responses by dendritic cell vaccination in the chronic phase of simian AIDS models. *Jpn J Infect Dis* 57:220-223, 2004.
- (4) Kato M, Igarashi H, Takeda A, Sasaki Y, Nakamura H, Kano M, Sata T, Iida A, Hasegawa M, Horie S, Higashihara E, Nagai Y, Matano T. Induction of Gag-specific T-cell responses by therapeutic immunization with a Gag-expressing Sendai virus vector in macaques chronically infected with simian-human immunodeficiency virus. *Vaccine*, in press.
- (5) Villinger F, Miller R, Mori K, Mayne AE, Bostik P, Sundstrom JB, Sugimoto C, Ansari AA. IL-15 is superior to IL-2 in the generation of long-lived antigen specific memory CD4 and CD8 T cells in rhesus macaques. *Vaccine*, 22, 3510-3521, 2004.
- (6) Ansari AA, Mayne AE, Onlamoon N, Pattanapanyasat K, Mori K, Villinger F. Use of recombinant cytokines for optimized induction of antiviral immunity against SIV in the nonhuman primate model of human AIDS. *Immunol Res*, 29, 1-18, 2004.
- (7) Gzyl J, Bolesta E, Wierzbicki A, Kmiecik D, Naito T, Kaneko Y, Honda M, Komuro K, Kozbor D. Effect of partial and complete variable loop deletions of the Human Immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein and the breadth of gp160-specific immune responses. *Virology* 318: 493-506, 2004.
- (8) Nakasone T, Hara T, Yoshino N, Honda M. Update on HIV/AIDS in Japan, 2003. In *AIDS in ASIA*. Y. Lu and M. Essex ed. Kluwer Academic Publishers London, 73-81, 2004.
- (9) Matsuo K, Puthavathana P, Promkhatkaew D, Balachandra K, Ruxrungtham K, Hamano T, Sutthent R, Sittisombut N, Butraporn R, Sriwanthana B, Boonlong J, Izumi Y, Yamazaki S, Yamamoto N, Warachit P, Honda M. Japan's Collaboration with Thailand in the Development of HIV/AIDS Vaccine. In *AIDS in ASIA*. Y. Lu and M. Essex ed. Kluwer Academic Publishers London, 561-569, 2004.
- (10) Hamano, T, Sawanpanyalert P, Yanai H, Piyaworawong S, Hara T, Sapsutthipas S, Phromjai J, Yamazaki S, Yamamoto N, Warachit P, Honda M, Matsuo K. Determination of HIV-1 CRF01_AE gag p17 and env-V3 consensus sequences for HIV/AIDS vaccine design. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 20(3):337-340, 2004.
- (11) Dewan Z, Watanabe M, Terashima K, Aoki M, Sata T, Honda M, Ito M, Yamaoka S,

- Watanabe T, Horie R, Yamamoto N. Prompt tumor formation and maintenance of constitutive NF- κ B activity of multiple myeloma cells in NOD/SCID γ^{cnull} mice. *Cancer Sci* 95: 564-568, 2004.
- (12) Someya K, Xin K Q, Matsuo K, Okuda K, Yamamoto N, Honda M. A consecutive prime-boost vaccination of mice with simian immunodeficiency virus (SIV) *gag/pol* DNA and recombinant vaccinia virus strain DIs elicits effective anti-SIV immunity. *J. Virol.* 78:9842-9853, 2004.
- (13) Takeda S, Shiosaki K, Kaneda Y, Nakasatomi T, Yoshizaki H, Someya K, Konno Y, Eda Y, Kino Y, Yamamoto N, Honda M. Hemagglutinating virus of Japan (HVJ) protein is efficient for induction of CD4+ T-cell response by a hepatitis B core particle-based HIV vaccine. *Clin. Immunol.* 112:92-105, 2004.
- (14) Yamakami, K, Honda M, Takei M, Ami Y, Nakasone T, Kitamura N, Nishinarita S, Sawada S, Horie T. Early bone marrow hematopoietic defect in SHIV C2/1-infected macaques and relevance to advance of disease. *J. Virol.* 78:10906-10910, 2004.
- (15) Yoshino N, Lu FXS, Fujihashi K, Hagiwara Y, Kataoka K, Lu D, Hirst L, Honda M, van Ginkel FW, Takeda Y, Miller CJ, Kiyono H, McGhee JR. A Novel Adjuvant for Mucosal Immunity to HIV-1 gp120 in Nonhuman Primates. *J. Immunol.* 173:6850-6857, 2004.
- (16) Someya K, Cecilia D, Ami Y, Nakasone T, Matsuo K, Burda S, Yamamoto H, Yoshino N, Kaizu M, Ando S, Okuda K, Zolla-Pazner S, Yamazaki S, Yamamoto N, Honda M. Vaccination of rhesus macaques with recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin Env V3 elicits neutralizing antibody-mediated protection against simian-human immunodeficiency virus with a homologous but not a heterologous V3 motif. *J. Virol.* 79(3):1452-62, 2005.
- (17) Kanari, Y., M. Clerici, H. Abe, H. Kawabata, D. Trabattoni, S. Lo Caputo, F. Mazzotta, H. Fujisawa, A. Niwa, C. Ishihara, Y. A. Takei, and M. Miyazawa. Genotypes at chromosome 22q12-13 are associated with HIV-1-exposed but uninfected status in Italians. *AIDS: in press*, 2005.
- (18) Miyazawa, M. Host genes that influence immune and non-immune resistance mechanisms against retroviral infections. *Recent Res. Devel. Virol.* 6:105-118, 2004.
- (19) Miyazawa, M., E. Kajiwara, N. Tabata, T. Ogawa, T. Yuasa, and H. Matsumura. Pathogenicity of autoantibodies reactive with the endogenous retroviral envelope glycoprotein gp70. In *From Animal Models to Human Genetics: Research on the Induction and Pathogenicity of Autoantibodies* (K. Conrad, *et al.*, editors). Pabst Science Publishers, Lengerich, 2004. pp85-96.
- (20) Sugahara, D., S. Tsuji-Kawahara, and M. Miyazawa. Identification of a protective CD4+ T-cell epitope in p15^{gag} of Friend murine leukemia virus and role of the MA protein targeting to the plasma membrane in immunogenicity. *J. Virol.* 78: 6322-6334, 2004.
- (21) Tahara H., N. Iwanami, N. Tabata, H. Matsumura, T. Matsuura, T. Kurita, and M. Miyazawa. Both T and non-T cells with proliferating potentials are effective in inducing suppression of allograft responses by alloantigen-specific intravenous presensitization combined with suboptimal doses of 15-deoxyspergualin. *Transplant. Immunol.* 13:25-32, 2004.
- (22) Takamura S, Niikura M, Li TC, Takeda N,

- Kusagawa S, Takebe Y, Miyamura T, and Yasutomi Y. DNA vaccine-encapsulated virus-like particles derived from an orally transmissible virus stimulates mucosal and systemic immune responses by oral administration. *Gene Ther* 2004; 11:628-635.
- (23) 保富康宏. ウイルス用中空粒子 (VLP) を用いた経口ワクチン. *臨床とウイルス* 2004; 32:362-371.
- (24) Nguyen KL, Llano M, Akari M, Miyagi M, Poeschla EM, Strebel K, Bour S: Codon optimization of the HIV-1 *vpu* and *vif* genes stabilizes their messenger RNA and allows for highly efficient Rev-independent expression. *Virology*, 319, 163-175, 2004.
- (25) Akari H, Fujita M, Kao S, Khan MA, Shehu-Xhilaga M, Adachi A, Strebel K: High level expression of Human immunodeficiency virus type 1 Vif inhibits viral infectivity by modulating proteolytic processing of Gag precursor at the p2/NC processing site. *Journal of Biological Chemistry* 279, 12355-12362, 2004.
- (26) Fujita M, Akari H, Sakurai A, Yoshida A, Chiba T, Tanaka K, Strebel K, Adachi A: Expression of the HIV-1 accessory protein Vif is controlled uniquely to be low and optimal by proteasome-degradation. *Microbes and Infection* 6, 791-798, 2004.
- 2 学会発表
- (1) 俣野哲朗. AIDS ワクチン開発の現状. 第 45 回日本臨床ウイルス学会、大阪、6/12/2004.
- (2) Matano T, Kobayashi M, Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Mori K, Iida A, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Yasunami M, Kimura A, Nagai Y. Vaccine-induced CTL-based control of SIV replication in a group of rhesus macaques that share an MHC haplotype. XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand. 7/15/2004.
- (3) 俣野哲朗、小林政博、五十嵐博子、武田明子. サル免疫不全ウイルス CTL エスケープ変異体の reversion. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、11/21/2004.
- (4) 川田真幹、俣野哲朗. CTL 誘導ワクチンによりサル免疫不全ウイルス複製制御が認められたサルの長期的解析. 第 18 回日本エイズ学会学術集会、静岡、12/9/2004.
- (5) Matano T. CTL-based control of SIV replication. 第 18 回日本エイズ学会学術集会、静岡、12/9/2004.
- (6) 杉本智恵、塩田達雄、中山英美、扇本真治、山本直樹、永井美之、鈴木康夫、森一泰. 糖鎖欠損変異 SIV の弱毒化とウイルス学的性質の変化 日本ウイルス学会、2004 年、横浜
- (7) Sugimoto C, Yasutomi Y, Ohgimoto S, Shioda, T, Yamamoto N, Nagai Y, Mori K. Viral properties of deglycosylated SIVmac239 mutants: Implication for Neutralization sensitivity, cell tropism and CD4 independency. 22th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS, 2004, San Antonio, USA.
- (8) Saito N, Sugimoto C, Yamamoto N, Villinger F, Ansari A, Mori K. Magnitude of SIV specific CD4 T cells correlated to the control of SHIV-RT infection in the animals received post-exposure prophylaxis. 22th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS, 2004, San Antonio, USA.
- (9) Honda M, Yamamoto N. Cooperation for study of HIV-1 infected individuals & collaborative development of an HIV/AIDS vaccine. South Africa-Japan Science and Technology Forum, 1st Session of the Joint S&T Committee between the Republic of South Africa and Japan, May 11-13, Pretoria
- (10) 吉野直人, 兼清優, 染谷健, 松尾和浩, 網康至, 佐藤成犬, 山本直樹, 本多三男. リコンビナント DIs ワクチンの皮内接種による粘膜免疫

- 誘導. 第 18 回日本エイズ学会総会. (12/9-11, 2004, 静岡).
- (11) 泉泰之, 網康至, 松尾和浩, 山本直樹, 本多三男. CRF01_AE Gag を組み込んだ BCG/ワクシニア DIs プライムブーストワクチンのサルを用いた実用化研究. 第 18 回日本エイズ学会総会. (12/9-11, 2004, 静岡).
- (12) 山上賢治, 武井正美, 網康至, 仲宗根正, 北村登, 三田村巧, 本多三男, 澤田滋正. 病原性 SHIV C2/1 感染カニクイザルにおける早期骨髄幹細胞コロニー形成の障害と病態進行への関連性. 第 18 回日本エイズ学会総会. (12/9-11, 2004, 静岡).
- (13) 原敬志, 坂本優子, 照沼裕, 仲宗根正, 本多三男, 山本直樹, 巽正志. アフリカ由来 HIV-1 subtype C 感染性分子クローンの樹立と解析. 第 18 回日本エイズ学会総会. (12/9-11, 2004, 静岡).
- (14) Someya K, Matsuo M, Izumi Y, Ami Y, Nakasone T, Yamamoto N, Honda M. A novel recombinant vaccinia DIs is replication deficient and efficiently elicits virus-specific positive-immunity. 第 18 回日本エイズ学会総会. (12/9-11, 2004, 静岡).
- (15) 兼清優, 網康至, 松尾和浩, 染谷健二, 須崎百合子, 吉野直人, 長谷川篤彦, 山本直樹, 本多三男. 組換え BCG-および組換え DIs-HIV/SIV ワクチンのサルモデルによる評価. 第 34 回日本免疫学会総会. (12/1-3, 2004, 札幌).
- (16) 高橋 (田中) 弓子, 安波道郎, 保富康宏, 森一泰, 俣野哲朗, 宮澤正顕, 本多三男, 木村彰五: アカゲザル MHC クラス II 遺伝子群の多型解析. 第 49 回日本人類遺伝学会大会, 東京, 平成 16 年 10 月
- (17) Miyazawa M. Special lecture: Genetic basis for resistance against retroviral infections _ from mouse models to humans. Third International Workshop on Immunology and Infectious Diseases. Naples, June 8-10, 2004.
- (18) Kanari, Y., M. Clerici, H. Abe, H. Kawabata, D. Trabattoni, S. Lo Caputo, F. Mazzotta, H. Fujisawa, A. Niwa, C. Ishihara, Y. A. Takei, and M. Miyazawa. Genetic background of HIV-specific immune responses in HIV-exposed but uninfected: chromosome 22q13 is associated with anti-HIV immune responses. XV International AIDS Conference. Bangkok, July 11-16, 2004.
- (19) Yasutomi Y. Oral administration of vaccine by using virus-like particle derived from orally transmissible virus. Fourth World Congress on Vaccine and Immunization. 2004 年, シンポジウム
- (20) Yasutomi Y. Induction of effective cytotoxic T lymphocyte responses using helper T cell determinant peptide of α antigen from mycobacteria in peptide vaccine constructs. Fourth World Congress on Vaccine and Immunization. 2004 年, ワークショップ
- (21) 保富康宏. 経口感染ウイルスのウイルス様中空粒子 (VLP) を利用した経口エイズワクチンの開発. 第 8 回ワクチン学会学術集会, シンポジウム
- (22) 河野光男, 保富康宏, 高村史記, 垣内雅彦, 駒田洋, 鶴留雅人, 伊藤守弘, 西尾真知子, 伊藤康彦. M 蛋白欠損パラインフルエンザ 2 型ウイルス (PIV2) およびマウス IL-4 を挿入した PIV2 の性状解析. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会
- (23) 高村史記, 新倉昌浩, 横田恭子, 李天成, 武田直和, 宮村達男, 保富康宏. DNA ワクチン封入キメラ VLP 経口投与による粘膜誘導ワクチンの試み. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会
- (24) 李永仲, 飯島沙幸, 明里宏文: HIV-1 Vif 蛋白による Gag p2/NC プロセッシング制御に関する解析. 第 18 回日本エイズ学会学術集会, 平成 16 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

- (1) Miyazawa, M., M. Clerici, and S. Irie, inventors. Resistance Genes: Supplementary Patent Application to PCT/GB2003/004493 (Filed December 23, 2004) .
- (2) 宮澤正顯、阿部弘之: 新規ヒト内在性レトロウイルス HC2 の env 遺伝子. 特願 2004-231412, 2004
- (3) 保富康宏: α 抗原のワクチンにおけるアジュバント剤としての利用 (出願中、特開 2002-114708)
- (4) 保富康宏: α 抗原のアレルギー性疾患治療剤としての利用 (出願中、PCT/JP/01459)

2 実用新案登録 無し

3 その他 無し

II. 分担研究報告

MHCハプロタイプの異なるサルにおいて誘導されるSIV特異的CD8陽性Tリンパ球の
SIV複製阻止能の比較解析

主任研究者 俣野 哲朗 東京大学大学院医学系研究科助教授

研究要旨

HIV感染に対する宿主防御免疫反応においては、ウイルス特異的CD8陽性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）が中心的役割を担っていることが知られている。HIV感染自然経過では、誘導されたCTLは十分にHIVを排除できず慢性持続感染が成立するが、エイズワクチン開発においては、ワクチン誘導CTLによるHIV複製制御の可能性が追求されている。近年、エピトープ特異的CTLの違いによってそのHIV複製抑制能に大きな差異があることが示され、優れたHIV複製抑制能を有するエピトープ特異的CTLの選択・誘導が重要視されてきている。そこで本研究では、個々のエピトープ特異的CTLのウイルス複製抑制能の解析およびエイズ発症阻止への関与についての検討を可能とするエイズモデルの確立を目的として、サルにおいて、主要組織適合性抗原（MHC）ハプロタイプ別に、その拘束性エピトープを同定し、エピトープ特異的CTLのエイズウイルス複製抑制能について解析することとした。平成16年度は、まず、Gagを主抗原とするCTL誘導型ワクチン接種後にサルヒト免疫不全ウイルスSHIV89.6PDあるいはサル免疫不全ウイルスSIVmac239チャレンジ実験を行なったサルについて、MHCハプロタイプとウイルス複製制御との関係を検討した。その結果、急性エイズ発症を引き起こすSHIV89.6PDの複製制御と比較して、慢性エイズ発症を引き起こすSIVmac239の複製制御の方がより困難で、高い複製抑制能を有するCTLの誘導が必要であることが示唆された。さらに、最も解析の進んだMHCハプロタイプ90120-a由来のMHCクラスI拘束性GagCTLエピトープを新たに2つ同定した。エスケープ変異の解析から、これらのエピトープ特異的CTLが高いSIV複製抑制能を有することが示唆された。このようにMHC、MHC拘束性エピトープおよびエピトープ特異的CTLのウイルス複製抑制能についての情報が確立したサル群の樹立は、エイズ発症機序の解明およびそれに基づくエイズ発症阻止法の開発に極めて有用であると考えられる。今後、90120-aだけでなく、別のMHCハプロタイプを有するサル群についても解析を行ない、モデル確立を進める予定である。

A. 研究目的

HIV感染自然経過では、宿主適応免疫反応が誘導されるにもかかわらずHIV複製が制御されない。HIV感染に対する宿主適応免疫系エフェクターとしては、CD8陽性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）が中心的役割を担っていることが知られている。

HIV感染急性期から慢性期の移行期に、HIV特異的CTLの誘導により体内ウイルス量は低下するが、HIVは排除されきらず慢性持続感染が成立し、エイズ発症へと進行する。エイズワクチン開発研究においては、ワクチン誘導CTLによるHIV複製制御の可能性が追求されている。

CTLは、標的細胞の主要組織適合性抗原（MHC）クラス I（MHC-I）によって提示されるエピトープを認識して細胞傷害性を発揮する。近年、エピトープ特異的 CTL の違いによってその HIV 複製抑制能に大きな差異があることがわかってきた。そこで、個々のエピトープ特異的 CTL について、そのウイルス複製抑制能を検証し、エイズ発症阻止効果を検討することは、ワクチンを含めたエイズ発症阻止法の開発において極めて重要であると考えられる。そこで本研究は、個々のエピトープ特異的 CTL について、そのウイルス複製抑制能の解析およびエイズ発症阻止への関与の検討を可能とするエイズモデルの確立を目的とする。そのため、サルエイズモデルにおいて、MHC ハプロタイプ別に、その拘束性エピトープを同定し、エピトープ特異的 T リンパ球のウイルス複製抑制能について解析することとした。

平成 16 年度は、まず、Gag を主抗原とする CTL 誘導型ワクチン接種後にサルヒト免疫不全ウイルス SHIV89.6PD あるいはサル免疫不全ウイルス SIVmac239 チャレンジ実験を行なったサルについて、MHC ハプロタイプとウイルス複製制御との関係を検討した。さらに、解析が最も進んだ MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサル群では、ワクチン接種により SIV 複製制御が認められたことから、このハプロタイプ由来の MHC-I 拘束性 Gag CTL エピトープの同定を進めた。

B. 研究方法

これまでにワクチン接種後のチャレンジ実験を行なったアカゲサル 21 頭について、分担研究者の木村および宮澤から得られた MHC-I および MHC-II ハプロタイプの情報をもとに分類し、MHC ハプロタイプとウイルス複製制御との関係を調べた。内訳は、ワクチン非接種・SHIV89.6PD チャレンジ 1 頭、DNA ワクチン接種後 SHIV89.6PD チャレンジ 1 頭、Gag 発現センダイウイルス（SeV-Gag）ベクターワクチン接種後 SHIV89.6PD チャレンジ 2 頭、DNA プライム・SeV-Gag ブースト（DNA/SeV-Gag）ワクチン接種後 SHIV89.6PD チャレンジ 5 頭、ワクチン非接種・SIVmac239 チ

ャレンジ 4 頭、DNA/SeV-Gag ワクチン接種後 SIVmac239 チャレンジ 8 頭である。

MHC ハプロタイプ 90120-a を有するアカゲサル R-209 において、SeV-Gag ブースト後誘導された Gag 特異的 CTL エピトープを検索した。検索は、ペプチド刺激後のインターフェロング誘導解析（細胞内免疫染色）により行なった。同定したエピトープが MHC ハプロタイプ 90120-a 由来の MHC-I 拘束性であるかどうかを知るため、MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサル数頭および有さないサル数頭について、SeV-Gag ブースト後のエピトープ特異的 CTL 誘導の有無を検討した。また、同定したエピトープ特異的 CTL の SIV 複製抑制能の指標となるエスケープ変異の有無を検討するため、MHC ハプロタイプ 90120-a を有するワクチン非接種サル R-227 の SIVmac239 チャレンジ後約 1 年目の血漿より抽出した RNA をもとに増幅した SIV gag 領域の遺伝子塩基配列を解析した。

（倫理面への配慮）

全ての動物実験は、倫理面も含めて、国立感染症研究所動物実験委員会および東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の審査をうけ、その承諾を得てから、国立感染症研究所筑波霊長類センターにて開始した。

C. 研究結果

SHIV89.6PD チャレンジ実験においては、MHC ハプロタイプの違いに関係なく、全てのワクチン接種サルにおいてウイルス複製制御が認められた（表 1）。一方、SIVmac239 チャレンジ実験においては、ワクチン接種サルの中でも複製制御が認められたサルと認められなかったサルがあった（表 1）。特に、MHC ハプロタイプ 90120-a を有するワクチン接種サルでは、全例 SIV 複製制御が認められた。MHC ハプロタイプ 90120-b あるいは 90010-e を有するワクチン接種サルにおいては、SHIV89.6PD の複製制御は全例でみられたが、SIVmac239 の複製制御は認められない場合が多かった。

サル R-209 の SeV-Gag ブースト後のリンパ球

を用いた解析により、これまで同定された CTL エピトープ Gag206-216 に加えて、新たに2つの CTL エピトープ Gag241-249 および Gag367-381 (正確な部位は検討中) を同定した。MHC ハプロタイプ 90120-a を有さないサル (R-196、R-211、R-225) の SeV-Gag ブースト後のリンパ球では、これら3つのエピトープ特異的 CTL の誘導は認められなかったが、MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサル (R-209、R-221、R-260、R-271) の SeV-Gag ブースト後のリンパ球においては、全例でこれら3つのエピトープ特異的 CTL の誘導が認められた (図 1)。これらの CTL レベルについて検討してみると、Gag206-216 特異的 CTL と Gag241-249 特異的 CTL がほぼ同レベルで優位であり、Gag367-381 特異的 CTL レベルは若干低い傾向にあった。

MHCハプロタイプ90120-aを有するサルR-227のSIVmac239チャレンジ後約1年のウイルスゲノムの塩基配列解析から、Gagの216番目、244番目および373番目のアミノ酸変異が優位となっていることが判明し、さらにこれらは、各々Gag206-216特異的CTL、Gag241-249特異的CTLおよびGag367-381特異的CTLに対するエスケープ変異であることが明らかとなった。

D. 考察

SHIV89.6PD チャレンジ実験と SIVmac239 チャレンジ実験との比較から、急性エイズ発症を引き起こす SHIV89.6PD の複製制御より、慢性エイズ発症を引き起こす SIVmac239 の複製制御の方がより困難であり、SIVmac239 の複製制御には複製抑制能の高い CTL の誘導が必要であることが示唆された。一方、これまでに同定した Gag206-216 CTL エピトープに加えて、今回同定した2つの CTL エピトープも、ハプロタイプ 90120-a 由来の MHC-I 拘束性エピトープと考えられた。エスケープ変異の解析から、これら3つのエピトープ特異的 CTL が高い SIV 複製抑制能を有することが示唆された。この MHC ハプロタイプ 90120-a を有するサルを用いたワクチン接種群と非接種群との比較実験は、

感染自然経過における慢性持続感染成立機序の解明やワクチン誘導 CTL の複製抑制効果の解析に非常に有用である。今後、さらに別の MHC ハプロタイプを有するサル群についても同様の研究を進め、エピトープ特異的 CTL の複製抑制能とエイズ発症との関係を検討しうるモデル確立を進める予定である。

E. 結論

CTL 誘導ワクチン接種サルの MHC ハプロタイプと SHIV89.6PD 複製制御あるいは SIVmac239 複製制御との関係を検討した。その結果、慢性エイズ発症を引き起こす SIVmac239 の複製制御の方がより困難であり、その複製制御には複製抑制能の高い CTL の誘導が必要であることが示唆された。さらに、MHC ハプロタイプ 90120-a 由来の MHC-I 拘束性 Gag CTL エピトープを新たに2つ同定し、これらのエピトープ特異的 CTL が高い SIV 複製抑制能を有することを示した。現在、主に6家系の MHC ハプロタイプ、そのハプロタイプ由来 MHC-I 拘束性 CTL エピトープおよびそのエピトープ特異的 CTL の複製抑制能の解析を進めているが、これらの情報を揃えた各サル群の樹立は、エイズ発症機序の解明およびそれに基づくエイズ発症阻止法の開発に極めて有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1 論文発表

- (1) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y. Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199:1709-1718, 2004.
- (2) Lun WH, Takeda A, Nakamura H, Kano M,

Mori K, Sata T, Nagai Y, Matano T. Loss of virus-specific CD4⁺ T cells with increases in viral loads in the chronic phase after vaccine-based partial control of primary simian immunodeficiency virus replication in macaques. *J Gen Virol* 85:1955-1963, 2004.

(3) Kato M, Igarashi H, Takeda A, Horie S, Higashihara E, Matano T. Stimulation of virus-specific T cell responses by dendritic cell vaccination in the chronic phase of simian AIDS models. *Jpn J Infect Dis* 57:220-223, 2004.

(4) Kato M, Igarashi H, Takeda A, Sasaki Y, Nakamura H, Kano M, Sata T, Iida A, Hasegawa M, Horie S, Higashihara E, Nagai Y, Matano T. Induction of Gag-specific T-cell responses by therapeutic immunization with a Gag-expressing Sendai virus vector in macaques chronically infected with simian-human immunodeficiency virus. *Vaccine*, in press.

2 学会発表

(1) 俣野哲朗. AIDS ワクチン開発の現状. 第 45 回日本臨床ウイルス学会、大阪、6/12/2004.

(2) Matano T, Kobayashi M, Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Mori K, Iida A, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Yasunami M, Kimura A, Nagai Y. Vaccine-induced CTL-based control of SIV replication in a group of rhesus macaques that share an MHC haplotype. XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand. 7/15/2004.

(3) 俣野哲朗、小林政博、五十嵐博子、武田明子. サル免疫不全ウイルス CTL エスケープ変異体の reversion. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、11/21/2004.

(4) 川田真幹、俣野哲朗. CTL 誘導ワクチンによりサル免疫不全ウイルス複製制御が認められたサルの長期的解析. 第 18 回日本エイズ学会学術集会、静岡、12/9/2004.

(5) Matano T. CTL-based control of SIV replication. 第 18 回日本エイズ学会学術集会、静岡、12/9/2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

表1. ワクチン接種・ウイルスチャレンジ実験に用いたアカゲサルの MHC ハプロタイプ

サル ID	MHC ハプロタイプ	ワクチン	チャレンジ	ウイルス複製制御
R-180	90120-b	(-)	SHIV89.6PD	制御不能
R-179	90120-b	SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-172	90120-b	DNA/SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-165	90122-e = 90010-e	DNA/SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-186	90010-e	DNA	SHIV89.6PD	制御
R-152	90010-e	DNA/SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-141	90010-e 90030-g	DNA/SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-177	90030-h	SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-148	90030-h	DNA/SeV-Gag	SHIV89.6PD	制御
R-227	90120-a	(-)	SIVmac239	制御不能
R-209	90120-a	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御
R-222	90120-a	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御
R-232	90120-a	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御
R-225	90120-b	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御不能
R-208	90122-e = 90010-e	(-)	SIVmac239	制御不能
R-196	90122-e = 90010-e	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御不能
R-211	90122-e = 90010-e	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御
R-210	90010-d 90030-h	(-)	SIVmac239	制御不能
R-195	90010-d	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御
R-223	90088-j	(-)	SIVmac239	制御不能
R-220	90088-j	DNA/SeV-Gag	SIVmac239	制御不能