

201210003B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

課題番号 H22-政策創薬-一般-004

宿主ゲノム多様性に対応する抗原発現ベクターを用いた
治療エイズワクチン開発

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

課題番号 H22-政策創薬-一般-004

宿主ゲノム多様性に対応する抗原発現ベクターを用いた
治療エイズワクチン開発

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成25（2013）年 3月

研究組織

研究者氏名		所属	職名
俣野 哲朗	研究代表者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	センター長
木村 彰方	研究分担者	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授
朱 亜峰	研究分担者	ダイナベック株式会社 ダイナベック研究所	事業開発本部長

目 次

I. 総合研究報告書

宿主ゲノム多様性に対応する抗原発現ベクターを用いた	1
治療エイズワクチン開発	
研究代表者：俣野哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 21

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

総合研究報告書

宿主ゲノム多様性に対応する抗原発現ベクターを用いた治療エイズワクチン開発

研究代表者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

抗 HIV 薬治療 (ART) により HIV 感染者体内でのウイルス増殖抑制が可能となったが、エイズ発症阻止のためにはほぼ生涯にわたる長期間の ART 継続が必要であり、薬剤耐性株出現や副作用等の問題に加え、莫大な医療費の問題も生じている。ART 下では体内抗原量の低下に基づき、ウイルス増殖抑制に重要な役割を担う HIV 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応も減弱することが知られている。したがって、ART 下で CTL 反応を誘導する治療エイズワクチンの開発は、日本を含む先進国での HIV 感染者治療の長期有効性確立のための重要戦略である。我々はこれまで、優れた CTL 誘導能を有するセンダイウイルス (SeV) ベクターワクチンシステムを開発し、予防エイズワクチン国際共同臨床試験計画を進展中である。本研究は、この SeV ベクターを治療エイズワクチンのデリバリー法として応用するものである。ウイルス増殖抑制のためには有効な CTL 反応をより優位に誘導することが重要であり、有効な CTL 誘導に結びつく抗原選択のための科学的根拠獲得を目的として、有効な CTL の標的抗原候補である Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応を優位に誘導する治療エイズワクチンの効果をサルエイズモデルにおいて解析することとした。まず評価系の最適化に向け、実験対象となるビルマ産アカゲサルの大部分において、感染病態進行に最も大きく影響することが知られている MHC-I 遺伝子型の同定を完了し、本研究の治療ワクチン評価に用いる 2 群を決定した。また、各種 MHC 関連遺伝子の多様性解析も展開し、特に活性化 NK レセプター NKG2D のリガンド ULBP2 の遺伝子多型を明らかにした。治療ワクチン実験として、サル免疫不全ウイルス感染初期に Gag・Vif 特異的 CTL 反応が優位となる MHC-I ハプロタイプ W/S 共有群と優位にならない E 共有群を使用し、感染後 ART 中に Gag 発現 SeV および Vif 発現 SeV ベクターを 2 回経鼻接種して、その効果を検討した。その結果 W/S 共有群だけでなく E 共有群においても、ART 中止後も含め Gag・Vif 特異的 CTL 反応を優位とすることが可能であることが明らかとなった。さらに治療ワクチン接種群で有意に強く SIV 増殖が抑制されていることを示す結果が得られた。これらの結果は、本治療エイズワクチンの有効性を示し、Gag・Vif 抗原を標的とする CTL 反応を誘導することの合理性を支持するものである。

研究分担者

木村彰方 東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授
朱 亜峰 ディナベック株式会社・事業開発本部長

A. 研究目的

抗 HIV 薬療法 (ART) により HIV 感染者におけるウイルス増殖抑制が可能となった。しかし、エイズ発症阻止のためには長期間の服薬継続が

必要であり、薬剤耐性株出現や副作用等の問題に加え莫大な医療費の問題も生じている。本研究は、これらの課題克服に向け、HIV 感染者治療の長期有効性の確立に結びつく治療エイズワクチンの開発を目的とするものである。HIV 増殖の抑制に中心的役割を担う細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は ART 下の体内抗原量低下により減弱することから、ART 下に治療エイズワクチンで CTL 反応を誘導することによって、より強固な HIV 複製制御状態が維持され、最終的には抗 HIV 薬投薬量・期間の軽減に結びつくことを期待するものである。

我々はこれまで、世界有数の CTL 誘導能を有するセンドライウイルス (SeV) ベクターワクチンシステムを開発し (J Exp Med 199:1709)、SeV ベクターを用いた予防エイズワクチン国際共同臨床試験計画を進展中である。本研究は、この SeV ベクターを治療エイズワクチンのデリバリー法として応用するものである。

HIV 特異的 CTL の中には、高い HIV 複製抑制能を示すものもあれば、そうでないものもあり、後者の有効性の低い CTL 反応の優位な誘導は、前者の有効な CTL 反応の誘導を妨げる可能性が考えられる。したがって、治療エイズワクチンにおいて有効な CTL 反応を選択的に誘導することが重要である。そこで本研究では、有効な CTL の標的抗原選択に結びつく科学的根拠の獲得を目的として、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルにて、治療エイズワクチン効果を検討した。

主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) 遺伝子型は HIV・SIV 感染病態進行に最も大きく影響する宿主因子であることをふまえ、我々が確立を進めてきた独自の MHC-I ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサル群を本研究で利用することとした。近年 Gag 特異的 CTL の有効性を指摘する報告が蓄積していることに加え、我々の研究で Vif 特異的 CTL の有効性を示唆する結果が得られたことから、本研究では Gag 抗原・Vif 抗原を各々発現する SeV ベクター (SeV-Gag、SeV-Vif) を

治療エイズワクチンとして ART 下で接種した。さらに、これらの抗原特異的 CTL 反応が元来 SIV 感染で優位となる個体群と、優位とならない個体群の両者において検討を行うこととした。

(1) サルモデル評価系の最適化に向け、MHC-I 遺伝子型情報の整備を進めるとともに MHC 関連遺伝子の多様性解析を展開した。(木村)

(2) 治療ワクチン評価系として、サルエイズモデルにおける ART プロトコルを樹立・確認した。(俣野)

(3) 治療ワクチン実験に用いるサル群として、MHC-I ハプロタイプ W/S 共有群と E 共有群を用いることとし、基本的に前者では SIV 感染後 Gag・Vif 特異的 CTL 反応が優位となり、後者では優位にならないことを確認した。SeV-Gag ベクターおよび SeV-Vif ベクターを作製し、W/S 共有群および E 共有群において SIV 感染後 ART 下で治療エイズワクチンとして接種して、その効果を検討した。(俣野・朱)

B. 研究方法

(1) アカゲサル遺伝子多様性の解析：MHC-I 遺伝子群の cDNA をクローニングし、塩基配列を決定した。また、ULBP2 遺伝子群の第 2・第 3 エクソンを増幅し、塩基配列を決定した。さらにヒト ULBP3 と NKG2D との結晶解析結果を参考に SIV 感染後 ULBP2 分子の 3D モデルを構築し、多型部位のマッピングを行った。

(2) 治療ワクチン評価系の確認実験：コンビビル (AZT/3TC)、ビリアード (TDF)、カレトラ (LPV/RTV) を混入した餌を SIVmac239 感染慢性期のアカゲサル 2 頭に ART として 3 ヶ月間投与し、血漿中ウイルス量および SIV 特異的 CTL 反応の経時変化を解析した。

(3) 治療ワクチン実験：MHC-I ハプロタイプ W/S 共有サル群と E 共有サル群において SIV 感染後の SIV 各抗原特異的 CTL 反応を解析した。また、SIV Gag 抗原および Vif 抗原を発現する F 遺伝子欠損型 SeV ベクターを治療ワクチン用に

各々作製した。治療ワクチン効果の検証目的で、MHC-I ハプロタイプ E 共有アカゲサル 5 頭および W/S 共有アカゲサル 5 頭を用い、SIVmac239 チャレンジ後、経時的に血漿中ウイルス量および SIV 特異的 CTL 反応を解析した。SIV 感染後 12 週目より 32 週目まで全頭に ART を行った。治療ワクチン接種群 6 頭 (E 共有群 3 頭、W/S 共有群 3 頭) には、26 週目と 32 週目に治療ワクチンとして非複製型 SeV-Gag ベクターと SeV-Vif ベクターを経鼻接種し、2 回目には抗 SIV 中和抗体静注を加えた。治療ワクチン効果の検討目的で、2 回目の治療ワクチン接種後 ART を中止し、治療ワクチン接種群と対照群 (非接種群) 間で比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得ている。動物実験については、実施機関の動物実験委員会の承認を得てから開始した。ヒトサンプルを用いる研究については、実施機関の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) アカゲサル遺伝子多様性の解析：我々の実験系に用いられるビルマ産アカゲサル集団の大部分のアレル同定を完了し、8つの MHC-I ハプロタイプの構成 MHC-I アレル情報を更新した (表 1)。MHC 関連遺伝子群の多様性解析では、特に、活性化 NK レセプター NKG2D のリガンド ULBP2 の遺伝子多型解析を進展させ、多型の一部は分子表面に存在し、推定された NKG2D レセプターとの結合面にも分布していることを見出した (図 1)。

(2) 治療ワクチン評価系の確認実験：2 頭とも、ART 開始後にウイルス複製は制御され、ART 終了後にウイルス血症の再出現を示した。SIV 抗原特異的 CTL 反応は、ART 開始後に減弱したが、ART 終了後に回復し、抗 HIV 薬投薬前後の SIV 特異的 CTL 反応の優位性には変化はなかった。

(3) 治療ワクチン実験：SIV 感染後 W/S 共有群では Gag あるいは Vif 特異的 CTL 反応が優位となり、E 共有群では Gag・Vif 以外の主に Nef 抗原を標的とする CTL 反応が優位となることを確認した。治療エイズワクチン効果解析目的の W/S 共有群 5 頭・E 共有群 5 頭を用いた実験では、全頭 SIV 持続感染を呈し、12 週目の ART 開始後血漿ウイルス量は減少して検出下限値前後となった。32 週目の ART 中止後の解析で、治療ワクチン接種群は対照群と比べウイルス血症出現が 1 週間遅れる傾向を示した (図 2)。治療ワクチン接種群では、ART 開始直前 (12 週目) と比べて ART 終了後 3 か月目 (45 週目) のウイルス量が低下しており、前者に対する後者の比は、対照群に比べ有意に低値を示した (図 3)。

ART 開始後、全頭で SIV 抗原特異的 CTL 反応の減弱がみられたが、26 週目の 1 回目の治療ワクチン接種後、E 共有群・W/S 共有群のいずれにおいても、Gag・Vif 特異的 CTL 反応の誘導が認められた。治療ワクチン接種群では、W/S 共有群だけでなく E 共有群においても、ART 終了後にわたって Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応がより優位となっていた (図 4)。

D. 考察

ビルマ産アカゲサルの主な MHC-I 遺伝子型の情報整備が完了した。MHC 関連遺伝子群も含めた多様性解析の進展は、治療ワクチンの有効性に関与する宿主因子の解明に貢献しうることに加え、ワクチン効果の評価の正確性向上に結びつくことが期待される。

次に本研究で樹立・確認に成功したサルエイズモデルでの ART プロトコールは今後の評価系として価値がある。治療ワクチン接種実験において、W/S 共有群では、元来 SIV 感染で優位となる Gag・Vif 特異的 CTL 反応が増強される結果が得られた。E 共有群では、元来 SIV 感染で優位とならない Gag・Vif 特異的 CTL 反応が治療ワクチン接種により誘導された。特に ART 終了後 SIV の各抗原特異的 CTL 反応が誘導される状況におい

ても Gag・Vif 特異的 CTL 反応が優位となったことは、有効性に乏しい CTL より、高い有効性が期待される Gag・Vif 特異的 CTL 反応を優位とすることが可能であることを示すものであり、重要な結果である。

治療ワクチン接種群の血漿ウイルス量は、ART 中止後、対照群と比較して有意に低値を示した。この結果は、本治療ワクチンによって、ART 終了が可能となるような機能的治癒には至らないものの、より強固なウイルス複製制御状態に至ったことを示唆するものである。本研究結果は、治療エイズワクチンで Gag・Vif 抗原を標的とする CTL 反応を誘導することの合理性を支持するものとして重要な成果である。

E. 結論

サルエイズモデルにおいて、Gag および Vif を発現する SeV ベクターを用いた治療エイズワクチンの ART 下での接種効果を解析し、優位な Gag・Vif 特異的 CTL 反応と関連する MHC-I を有する個体であっても有しない個体であっても、Gag・Vif 特異的 CTL 反応を優位に誘導できることを示した。さらに治療ワクチン接種群では対照群と比べ有意に強く SIV 増殖が抑制されていることを示す結果を得た。本研究は、Gag・Vif 抗原を標的とする CTL 反応を誘導する治療エイズワクチンの有効性を示すものとして重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Naruse TK, Chen Z, Yanagida R, Yamashita T, Saito Y, Mori K, Akari H, Yasutomi Y, Miyazawa M, Matano T, Kimura A. Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics* 62:601-611, 2010.
- 2) Iwamoto N, Tsukamoto T, Kawada M, Takeda A, Yamamoto H, Takeuchi H, Matano T. Broadening

of CD8⁺ cell responses in vaccine-based simian immunodeficiency virus controllers. *AIDS* 24:2777-2787, 2010.

- 3) Inagaki N, Takeuchi H, Yokoyama M, Sato H, Ryo A, Yamamoto H, Kawada M, Matano T. A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Retrovirology* 7:90, 2010.
- 4) Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee Y-J, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H. Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes Infect*, 13:58-64, 2011.
- 5) Wichukchinda N, Nakajima T, Saipradit N, Nakayama EE, Ohtani H, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P, Shioda T, Kimura A. TIM1 haplotype may control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand. *AIDS* 24(11):1625-1631, 2010.
- 6) Itaya S, Nakajima T, Kaur G, Terunuma H, Ohtani H, Mehra N, Kimura A. No evidence of an association between the APOBEC3B deletion polymorphism and susceptibility to HIV infection and AIDS in Japanese and Indian populations. *J Infect Dis.* 202(5): 815-816, 2010.
- 7) Sugimoto C, Watanabe S, Naruse T, Kajiwara E, Shiino T, Umamo N, Ueda K, Sato H, Ohgimoto S, Hirsh V, Villinger F, Ansari AA, Kimura A, Miyazawa M, Suzuki Y, Yamamoto N, Nagai Y, Mori K. Protection of macaques with diverse MHC genotypes against a heterologous SIV by vaccination with a deglycosylated live-attenuated SIV. *PLoS ONE* 5(7):e11678, 2010.
- 8) Griesenbach U, McLachlan G, Owaki T, Somerton L, Shu T, Baker A, Tennant P, Gordon C, Vrettou C, Baker E, Collie DD, Hasegawa M,

- Alton EW. Validation of recombinant Sendai virus in a non-natural host model. *Gene Ther* 18(2):182-8, 2011.
- 9) Takahara Y, Matsuoka S, Kuwano T, Tsukamoto T, Yamamoto H, Ishii H, Nakasone T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge. *Biochem Biophys Res Commun* 408:615-619, 2011.
 - 10) Nakamura M, Takahara Y, Ishii H, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Microbiol Immunol* 55:768-773, 2011.
 - 11) Moriya C, Horiba S, Kurihara K, Kamada T, Takahara Y, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Matano T. Intranasal Sendai viral vector vaccination is more immunogenic than intramuscular under pre-existing anti-vector antibodies. *Vaccine* 29:8557-8563, 2011.
 - 12) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 86:738-745, 2012.
 - 13) Seki S, Matano T. CTL escape and viral fitness in HIV/SIV infection. *Front Microbiol* 2:267, 2012.
 - 14) Takeuchi H, Ishii H, Kuwano T, Inagaki N, Akari H, Matano T. Host cell species-specific effect of cyclosporine A on simian immunodeficiency virus replication. *Retrovirology* 9:3, 2012.
 - 15) Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A. Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics* 63: 417-428, 2011.
 - 16) Naruse TK, Okuda Y, Mori K, Akari H, Matano T, Kimura A. ULBP4/RAET1E is highly polymorphic in the Old World monkey. *Immunogenetics* 63: 501-509, 2011.
 - 17) Takaki A, Yamazaki A, Maekawa T, Shibata H, Hirayama K, Kimura A, Hirai H, Yasunami M. Positive selection of Toll-like receptor 2 polymorphisms in two closely related old world monkey species, rhesus and Japanese macaques. *Immunogenetics* 64: 15-29, 2012.
 - 18) Saito Y, Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A. Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques. *Immunogenetics* 64: 131-141, 2012.
 - 19) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J Virol* 86:6481-6490, 2012.
 - 20) Nomura T, Matano T. Association of MHC-I genotypes with disease progression in HIV/SIV infections. *Front Microbiol* 3:234, 2012.
 - 21) Kurihara K, Takahara Y, Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Takahashi N, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Moriya C, Matano T. Immunogenicity of repeated Sendai viral vector vaccination in macaques. *Microbes Infect* 14:1169-1176, 2012.
 - 22) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi, A. Gag-CA Q110D

mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect* 15:56-65, 2013.

- 23) Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8⁺ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e54300, 2013.
 - 24) Ohtani H, Naruse TK, Iwasaki Y, Akari H, Ishida T, Matano T, Kimura A. Lineage-specific evolution of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 gene in the primates. *Immunogenetics* 64(9): 669-678, 2012.
 - 25) Sharma G, Ohtani H, Kaur G, Naruse TK, Sharma SK, Vajpayee M, Kimura A, Mehra NK. Status of TIM-1 exon 4 haplotypes and CD4⁺T cell counts in HIV-1 seroprevalent North Indians. *Hum Immunol* 74(2):163-165, 2013.
 - 26) Nakayama EE, Nakajima T, Kaur G, Miyama J, Terunuma H, Mehra NK, Kimura A, Shioda T. A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5a linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, in press.
- 2 学会発表
- 1) 俣野哲朗. センダイウイルスベクターを用いたエイズワクチン開発. 第26回日本DDS学会、大阪、6/17/2010.
 - 2) Nomura T, Takahashi N, Yamamoto H, Naruse T, Kimura A, Matano T. The effect of MHC-I haplotypes on SIV replication in Burmese rhesus macaques. 9th International Veterinary Immunology Symposium, Tokyo, Japan, 8/19/2010.
 - 3) Matano T. Vaccine-based SIV control in a group of Burmese rhesus macaques sharing a MHC class I haplotype. 9th International Veterinary Immunology Symposium, Tokyo, Japan, 8/19/2010.
 - 4) Iwamoto N, Tsukamoto T, Kawada M, Takeda A, Yamamoto H, Takeuchi H, Matano T. Vaccine-based simian immunodeficiency virus controllers acquire broader CD8⁺ cell responses able to suppress multiple escape mutant virus replication. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 8/26/2010.
 - 5) Inagaki N, Takeuchi H, Matano T. Functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/8/2010.
 - 6) Ishii H, Matano T. Risk of accelerating CTL escape mutant selection post-viral exposure by prophylactic AIDS vaccination. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/9/2010.
 - 7) Matano T. The effect of CTL memory induction by prophylactic vaccination on CTL dominancy post-SIV exposure. US-Japan Cooperative Medical Science Program, 23th Joint Meeting of the AIDS Panels, Awaji, Japan, 9/10/2010.
 - 8) Ishii H, Matano T. Alteration of CTL dominancy post-viral exposure by prophylactic AIDS vaccination. *AIDS Vaccine 2010*, Atlanta, GA, USA, 9/30/2010.
 - 9) Matano T, Matsuoka S, Ishii H, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M. Intranasal Sendai viral vector administration is more immunogenic than intramuscular in the presence of anti-vector antibodies. *AIDS Vaccine 2010*, Atlanta, GA, 9/30/2010.
 - 10) Matano T. The effect of prophylactic vaccination on CTL dominancy post-SIV exposure in rhesus macaques. 11th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/7/2010.
 - 11) Inagaki N, Takeuchi H, Matsuoka S, Matano T.

- Critical amino acid residues for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in SIV capsid proteins. The 28th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 10/20/2010.
- 12) 稲垣奈都子、武内寛明、横山勝、佐藤裕徳、梁明秀、俣野哲朗。SIV CA の N ドメインと C ドメインの機能的相互作用に関わるアミノ酸残基の同定。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O1-2-15)、徳島、11/7/2010。
 - 13) 石井洋、岩本南、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗。予防エイズワクチンによる CTL dominancy の変化。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O2-2-24)、徳島、11/8/2010。
 - 14) 高橋尚史、石井洋、高原悠佑、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗。自然感染で優位な Gag 特異的 CTL が誘導されない MHC-I ハプロタイプ共有サル群における Gag 特異的 CTL 誘導ワクチン効果の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O2-2-25)、徳島、11/8/2010。
 - 15) 高原悠佑、松岡佐織、石井洋、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、俣野哲朗。サルエイズモデルにおける HAART 実施前後の CTL 反応の比較。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O2-2-26)、徳島、11/8/2010。
 - 16) 野村拓志、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗。ビルマ産アカゲザルにおける MHC クラス I ハプロタイプの SIV 感染への影響の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O3-2-02)、徳島、11/9/2010。
 - 17) 岩本南、石井洋、山本浩之、武内寛明、俣野哲朗。CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制能と抗原特異的 CTL レベルの相関の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (O3-2-03)、徳島、11/9/2010。
 - 18) 俣野哲朗。エイズワクチン開発：国際共同臨床試験プロジェクト。第 13 回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ、東京、11/25/2010。
 - 19) 俣野哲朗。エイズワクチン開発：HIV 感染症克服への挑戦。第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、11/26/2010。
 - 20) 石井洋、岩本南、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗。CTL 誘導型予防 AIDS ワクチンの抗原選択が CTL エスケープ変異出現に与える影響。第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、11/26/2010。
 - 21) Naruse T, Kimura A. Genetic diversity of ULBP gene family in human and macaques. 13th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium. Seoul, Korea, 10/2/2010.
 - 22) Nomura T, Takahashi N, Yamamoto H, Naruse T, Kimura A, Matano T. Vaccine-based SIV control in a group of Burmese rhesus macaques sharing a MHC class I haplotype. 9th International Veterinary Immunology Symposium. Tokyo, Japan, 8/16/2010.
 - 23) 中島敏晶、Nuanjun Wichukchinda、Nongluk Saipradit、中山英美、大谷仁志、Archawin Rojanawiwat、Panita Pathipvanich、有吉紅也、Pathom Sawanpanyalert、塩田達雄、木村彰方。Th1/Th2 バランス調節因子 TIM1 と HIV-1 感染感受性および予後との関わり。第 19 回日本組織適合性学会、東京、9/18/2010。
 - 24) 中島敏晶、木村彰方。HIV/AIDS 感受性、抵抗性とゲノム多様性 (教育講演)。第 19 回日本組織適合性学会、東京、9/19/2010。
 - 25) 中島敏晶、Nuanjun Wichukchinda、Nongluk Saipradit、中山英美、大谷仁志、Archawin Rojanawiwat、Panita Pathipvanich、有吉紅也、Pathom Sawanpanyalert、塩田達雄、木村彰方。タイ人女性 HIV-1 感染集団における TIM1 遺伝子多型と HIV-1 感染感受性および予後との関わり。第 55 回日本人類遺伝学会、大宮、10/29/2010。
 - 26) 成瀬妙子、陳智勇、柳田梨紗、山下智子、齋藤祐介、森一泰、保富康宏、宮澤正顕、俣野哲朗、木村彰方。実験動物アカゲザルの MHC クラス I 多様性解析。第 19 回日本組織適合性学会大会、東京、9/18/2010。

- 27) 成瀬妙子、奥田裕紀子、俣野哲朗、明里宏文、森一泰、保富康宏、宮澤正顕、木村彰方。ヒトおよびアカゲザルにおける RAET1/ULBP 遺伝子群の多様性。日本人類遺伝学会第 55 回大会、大宮、10/28/2010。
- 28) 齋藤祐介、成瀬妙子、明里宏文、俣野哲朗、木村彰方。カニクイザル産地別家系調査による MHC クラス I 遺伝子(Mafa-A, Mafa-B)遺伝子のハプロタイプの決定。第 19 回日本組織適合性学会大会、東京、9/18/2010。
- 29) 奥田裕紀子、成瀬妙子、俣野哲朗、森一泰、保富康宏、宮澤正顕、木村彰方。アカゲザル ULBP4 遺伝子の多様性。第 19 回日本組織適合性学会大会、東京、9/18/2010。
- 30) Hara H, Hironaka T, Inoue M, Iida A, Shu T, Hasegawa M, Nagai Y, Lombardo A, Parks C, Sayeed E, Ackland J, Cormier E, Price M, Excler JL. Sendai-specific neutralizing antibody prevalence in different geographic populations: implication for AIDS vaccine development with Sendai vevtors. AIDS Vaccine 2010 Conference. Atlanta, Georgia USA. Sep 28-Oct 1, 2010.
- 31) Takahara Y, Nakamura M, Higashi R, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse T, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Cytotoxic T lymphocyte responses during highly active antiretroviral therapy in simian immunodeficiency virus-infected macaques. The XVth International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 9/15/2011.
- 32) Nomura T, Yamamoto H, Shi S, Iwamoto N, Matano T. Analysis of viral genome sequences in SIV controllers. The XVth International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 9/15/2011.
- 33) Ishii H, Iwamoto N, Matsuoka S, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse T, Kimura A, Matano T. Efficacy of single epitope-specific cytotoxic T lymphocyte induction by vaccination against a simian immunodeficiency virus challenge. The XVth International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 9/16/2011.
- 34) Matano T. Post-challenge SIV-specific CTL responses in vaccinated macaques. Bridging the Sciences, the 25th Joint Meeting of the United States-Japan Cooperative Medical Science Program AIDS Panels, Atlanta, GA, USA, 9/23/2011.
- 35) Matano T. Impact of prophylactic vaccination with Sendai viral vectors on post-challenge CTL responses in a macaque AIDS model. The 5th Vaccine and ISV Annual Global Congress, Seattle, WA, USA, 10/2/2011.
- 36) 俣野哲朗。サルエイズモデル：MHC-I 遺伝子型と病態の関連について。難治疾患共同研究拠点研究集会「霊長類動物モデルを用いた難治疾患研究」、東京、10/7/2011。
- 37) Matano T. Impact of prophylactic vaccination on post-exposure CTL cooperation against SIV replication in rhesus macaques. The 12th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/20/2011.
- 38) Takahara Y, Nakamura M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Impact of therapeutic vaccination during HAART on CTL immunodominance in SIV infection. The 12th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/21/2011.
- 39) Kurihara K, Takahara Y, Matano T. Combination of intranasal and intramuscular Sendai virus vector immunization. The 12th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/21/2011.
- 40) 中村碧、高原悠佑、阪脇廣美、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗、松岡佐織。サルエイズモデル感染初期における MHC クラス I ハプロタイプ別の CTL 反応優位パターンの解析。第 25 回日本エイズ学会学術集会、東京、11/30/2011。
- 41) 栗原京子、高原悠佑、原裕人、井上誠、飯田章博、朱亜峰、長谷川護、俣野哲朗。センダイウイルスベクターワクチンの経鼻接種と筋

- 肉内接種の併用効果の解析. 第 25 回日本エイズ学会学術集会、東京、11/30/2011.
- 42) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T. Analysis of cytotoxic T lymphocyte responses under HAART in a macaque AIDS model. The 3rd Korea-Japan Joint Symposium on HIV/AIDS, Seoul, Korea, 12/10/2011.
- 43) 俣野哲朗. サルモデルを用いたエイズワクチン開発研究. 第 4 回滋賀医科大学サルシンポジウム「サル類と感染症、最近の話題」、大津、12/19/2011.
- 44) Matano T. HIV vaccine development. Symposium on Research and Quality Control of Vaccines, Beijing, China, 2/20/2012.
- 45) 中島敏晶、大谷仁志、明里宏文、石田貴文、木村彰方. 霊長類における免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) の分子進化. 第 20 回日本組織適合性学会大会、静岡、8/30/2011.
- 46) 成瀬妙子、奥田裕紀子、森 一泰、明里宏文、俣野哲朗、木村彰方. 旧世界ザルにおける ULBP4/RAET1E 遺伝子の多様性. 第 20 回日本組織適合性学会大会、静岡、8/29/2011.
- 47) 成瀬妙子、森 一泰、明里宏文、俣野哲朗、木村彰方. アカゲザル ULBP2/RAET1H 遺伝子の多様性. 日本人類遺伝学会第 56 回大会、幕張、11/10/2011.
- 48) 俣野哲朗. HIV 感染症におけるウイルスと宿主細胞性免疫の相互作用. 平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会：感染・免疫・炎症・発癌、札幌、6/19/2012.
- 49) Takahara Y, Nakamura M, Matsuoka S, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T. Impact of therapeutic vaccination on CTL immunodominance and viral suppression in SIV-infected rhesus macaques under HAART. Towards an HIV cure, Pre-conference symposium and The XIXth International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 7/21 & 7/26/2012.
- 50) Matano T. SIV control by vaccine-based Gag/Vif-specific CTL induction. 14th Annual International Meeting, Institute of Human Virology, Baltimore, MA, USA, 10/16/2012.
- 51) Matano T. Stable viral control in the presence of silent proviruses in a macaque AIDS model. The 13th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/24/2012.
- 52) 高橋尚史、野村拓志、高原悠佑、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Gag 以外のウイルス抗原特異的 CTL 反応が関与する SIV 複製抑制機序. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 53) 石井洋、野村拓志、高橋尚史、高原悠佑、松岡佐織、俣野哲朗. SIV 感染アカゲザルにおける各ウイルスタンパク抗原特異的 CTL 反応の網羅的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 54) 野村拓志、山本浩之、明里宏文、俣野哲朗. SIV 複製抑制マカクザルにおける CTL 逃避変異体の選択による複製抑制破綻機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 55) 俣野哲朗. エイズワクチン開発. ポスト日本ワクチン学会シンポジウム・サテライトシンポジウム、東京、11/19/2012.
- 56) 高橋尚史、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Nef 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球反応が関与するウイルス複製制御機序に関する研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/24/2012.
- 57) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 反応誘導型治療ワクチン接種効果の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/26/2012.
- 58) 安健博、中島敏晶、柴田宏樹、成瀬妙子、有村卓朗、安波道郎、木村彰方. NFKBIL1 はヒトおよびウイルス遺伝子のスプライシングを制

- 御する。第 21 回日本組織適合性学会、東京、9/15/2012.
- 59) 成瀬妙子、森一泰、明里宏文、俣野哲朗、木村彰方。アカゲザル ULBP2/RAET1H 遺伝子の多様性解析。第 21 回日本組織適合性学会、東京、9/15/2012.
- 60) 成瀬妙子、小西真紀子、柳田梨紗、照沼裕、Gaurav Sharma, Gurvinder Kaur, Narinder K Mehra, 木村彰方。HIV/AIDS 感受性の個体差と KIR, HLA 遺伝子多型。第 21 回日本組織適合性学会、東京、9/16/2012.
- 61) 木村彰方、大谷仁志、成瀬妙子、Gaurav Sharma, Gurvinder Kaur, Narinder K Mehra, 明里宏文、石田貴文、俣野哲朗。霊長類における TIM1 遺伝子進化と HIV/AIDS。第 21 回日本組織適合性学会、東京、9/16/2012.
- 62) 安健博、中島敏晶、柴田宏樹、成瀬妙子、有村卓朗、安波道郎、木村彰方。HLA 領域内の NFKBIL1 はヒトおよびウイルス遺伝子の選択的スプライシングを制御する。日本人類遺伝学会、東京、10/25/2012.
- 63) 成瀬妙子、森一泰、明里宏文、俣野哲朗、木村彰方。旧世界ザル ULBP2/RAET1H 遺伝子の多様性解析。日本人類遺伝学会、東京、10/25/2012.
- 64) Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Naruse T, Kimura A, Matano T. A protective MHC-I haplotype not associated with Gag-specific CD8+ T-cell responses in SIVmac239 infection of rhesus macaques. 30th Annual Symposium in Nonhuman Primate Models for AIDS, USA, Oct. 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし。
- 2 実用新案登録
なし。
- 3 その他
なし。

Haplotype	Mamu-A1 (major A)		minor A	major B		minor B	
A	A1*043:01	A1*065:01		B*061:03	B*068:04	B*089:01	B*124:01
B	A1*018:08		A2*005:31	B*036:03	B*037:01	B*043:01	B*162:01
D	A1*032:02			B*004:01	B*102:01:01		
E	A1*066:01			B*005:02	B*015:04		
J	A1*008:01:02			B*007:02	B*039:01		
P	A1*018:07		A2*01:03	B*001:01:01	B*007:02		
W	A1*022:03			B*001:01:02	B*007:02/03	B*017:03	
S	A1*003:08			B*068:04			

表 1. ビルマ産アカゲザルMHC-Iハプロタイプ構成

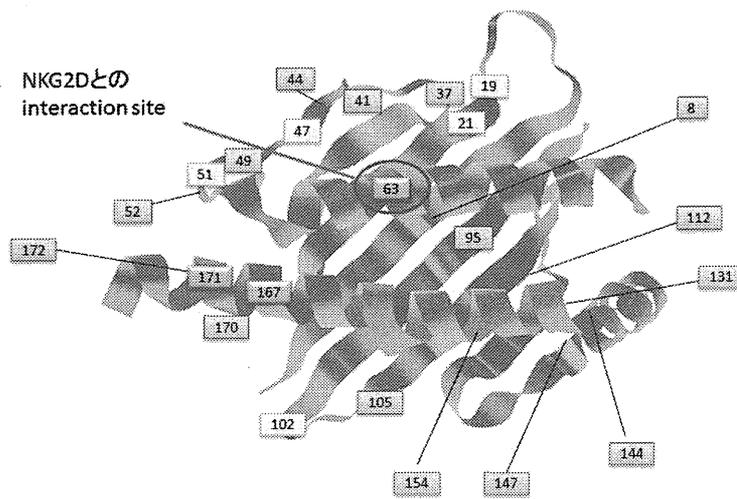


図1. アカゲザルULBP2の多型マッピング

アカゲザルULBP2の3Dモデル。多型残基部位を示す。ULBP2.1の3か所の多型（63, 167, 171位）は、NKG2Dとの結合部分である分子表面の α ヘリックス構造上に存在した。

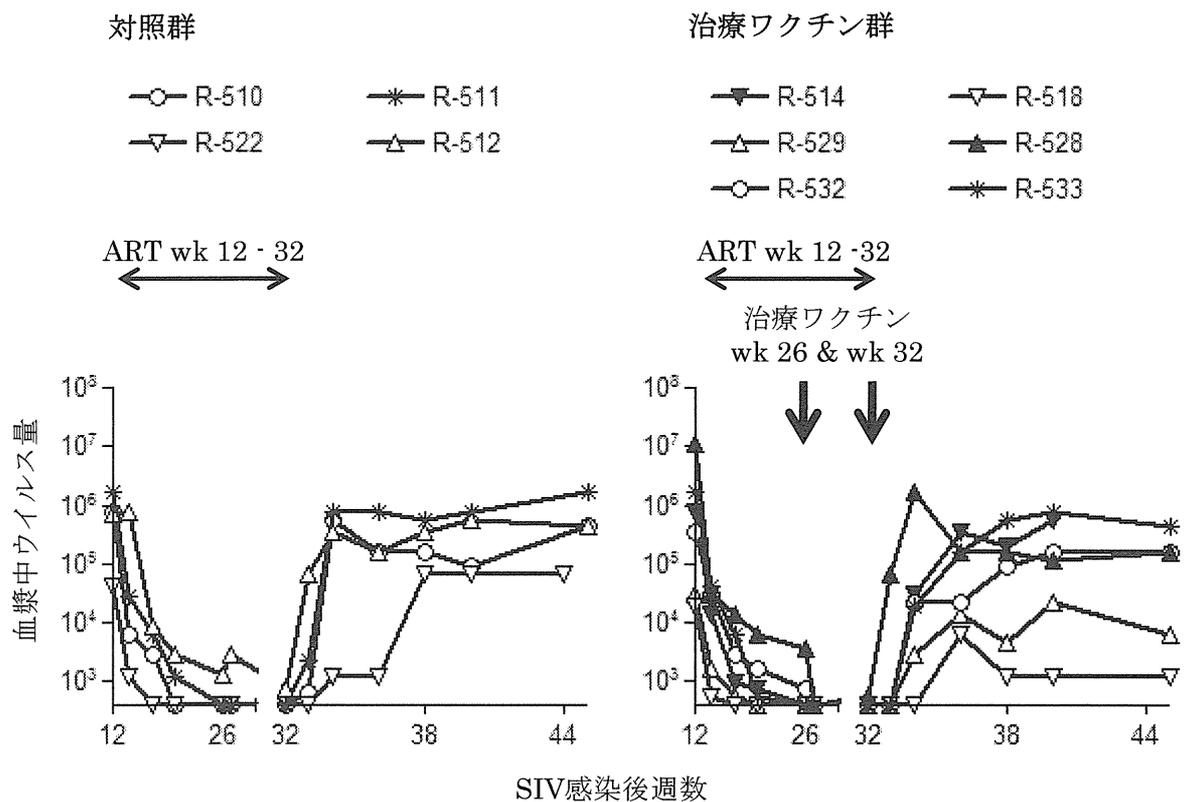


図 2. 血漿中ウイルス量の経時変化
 対照群 (左、n = 4) と治療ワクチン群 (右、n = 6) の抗HIV薬治療 (ART) 開始後の血漿中ウイルス量 (コピー数/ml) の経時変化を示す。全頭、SIV感染後第12-32週にARTを受けた。治療ワクチン接種群、第26週と第32週に治療ワクチンを受けた。

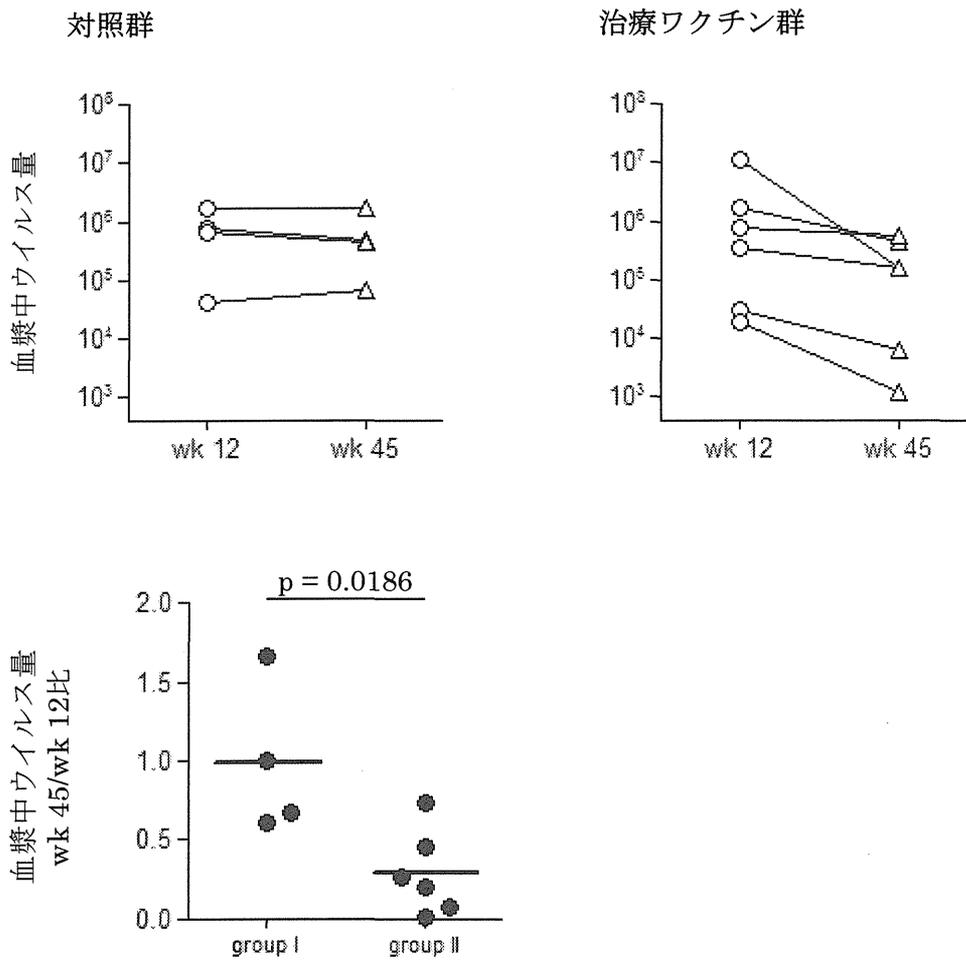


図 3. ART前後の血漿中ウイルス量の比較

上段：対照群（左、n = 4）と治療ワクチン群（右、n = 6）のART開始直前（SIV感染後12週目 [wk 12]）とART終了後3か月（wk 45、R-514はwk 40）の血漿中ウイルス量（コピー数/ml）。

下段：wk 45とwk 12の血漿中ウイルス量の比。対照群（group I）と比較して、治療ワクチン接種群（group II）は有意に低値を示した（ $p = 0.0186$ by t-test）。

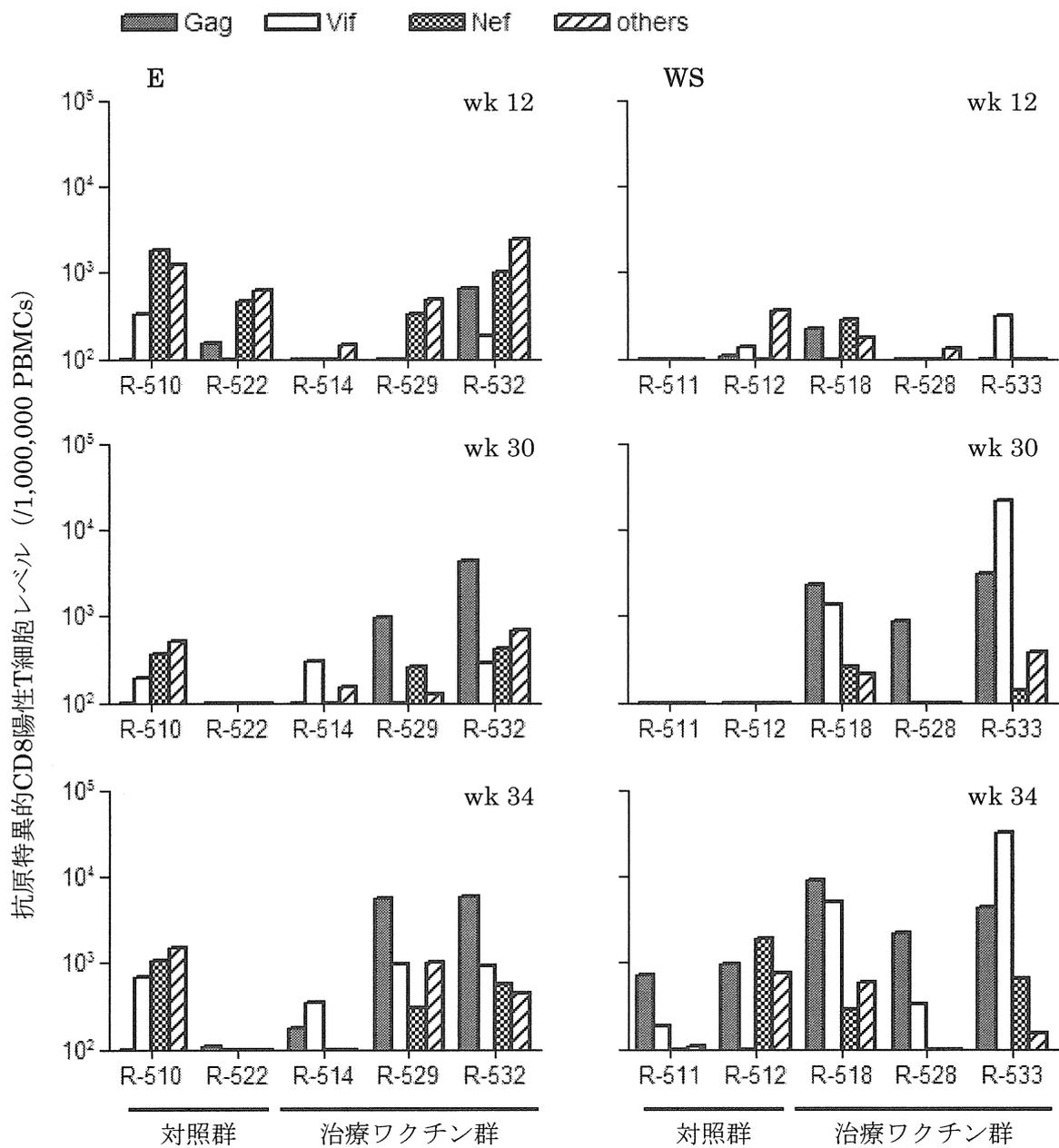


図4. 抗原特異的CTL反応

ART開始直前 (wk 12)、ART中1回目の治療ワクチン接種後1か月 (wk 30) および2回目の治療ワクチン接種・ART終了後2週間 (w 34) のE共有群 (左) およびWS共有群 (右) におけるGag、Vif、Nefおよび他のSIV抗原特異的CTLレベルを示す。