

第16回日本エイズ学会シンポジウム記録

IFN- γ 遺伝子組込み弱毒 SHIV のワクチン効果

喜多 正和¹⁾, 榎瀬 良美²⁾, 宇賀神秀樹²⁾, 横山 京子²⁾, 鈴木 元²⁾,
 桑田 岳夫²⁾, 三浦 智行²⁾, 阪井 弘治³⁾, 高橋 栄治³⁾, 篠原 克明³⁾,
 山本 俊郎¹⁾, 今西 二郎¹⁾, 速水 正憲²⁾

¹⁾ 京都府立医科大学微生物学教室

²⁾ 京都大学ウイルス研究所エイズ研究施設

³⁾ 国立感染症研究所

キーワード: サル, SHIV, ワクチン, 感染防御, IFN- γ

日本エイズ学会誌 5: 86-88, 2003

現在, HIV 感染症に対するワクチンの開発が精力的に進められているが, 残念ながら HIV 感染症を完全に予防でき, かつ安全性が確立されたワクチンはまだ開発されていない。また, ワクチンの有効性の指標として, 中和抗体の誘導あるいは細胞傷害性 T 細胞の誘導が考慮されているが, これら HIV に対する特異免疫の誘導とワクチンの防御効果とは必ずしも一致しない場合もある。近年, HIV 感染症における innate immunity の重要性が示唆されており, HIV 感染症における感染防御機構を解明することはワクチン開発において非常に重要であると考えられる¹⁻⁴⁾。ワクチン研究には弱毒 SIV を用いたサル感染モデルが使用され, その有効性が確認されているが^{5, 6)}, 我々はよりヒトの感染モデルに近い SHIV を用い, 弱毒 SHIV が感染防御に有効であることをすでに報告している⁷⁻⁹⁾。

本研究では, より有効なワクチンを開発し, かつ, その感染防御機構を明らかにするため, nef 遺伝子を欠損させた弱毒 SHIV (SHIV-NI), SHIV-NI の nef 欠損部位に IFN- γ 遺伝子を組み込んだ SHIV (SHIV-IFN- γ) を作製し (図 1), まずワクチン接種後の免疫機構を比較検討した。それぞれのワクチン株を各 2 頭のアカゲザルに静脈内接種し, 免疫初期における抗原特異的サイトカイン産生を測定した結果, SHIV-IFN- γ 免疫サルでは IFN- γ および IL-2 など Th1 タイプのサイトカイン応答が優位に誘導されることが明らかとなった。そこで, SHIV-NI あるいは SHIV-IFN- γ 免疫による感染防御効果を比較する目的で, それぞれの弱毒 SHIV 接種 4 週間後の免疫サルに Env 抗原性の異なる強毒 SHIV (SHIV C2/1)¹⁰⁾ を経静脈攻撃接種し, 末梢血中のウイルス RNA 量および CD4 陽性 T 細胞数の

変動を検討した。その結果, 非免疫サルにおいては感染 1~2 週後に血漿中ウイルス量は 10^{7-8} copies/ml まで上昇し, 感染 2 週後より著明な CD4 陽性 T 細胞数の減少を認めたのに対し, SHIV-NI 免疫サルでは感染 1~2 週後の血漿中ウイルス量は非免疫サルに比べ約 1/100, SHIV-IFN- γ 免疫サルでは約 1/1000 に減少し, SHIV-IFN- γ 免疫サルにおける抗ウイルス効果の方が SHIV-NI 免疫サルよりも強い傾向であった。しかし, 感染 10 週後には SHIV-IFN- γ 免疫サルにおいてのみ血漿中ウイルス量の一過性の増加が認められたが, その後, 非免疫サルのウイルス量以下となった (図 2)。また, それぞれの免疫サルにおける CD4 陽性 T 細胞数の変動を測定した結果, SHIV-NI および SHIV-IFN- γ 免疫サルとも CD4 陽性 T 細胞数の有意な減少は認められず, CD4 陽性 T 細胞数の変動を指標とした場合, ワクチン効果としては両者の間に差は認められなかった。一方, すべての免疫サルにおいて, 感染後 NK 活性の増強が確認された。

以上の結果, SHIV-NI および SHIV-IFN- γ 免疫により両者とも感染防御効果が誘導されることが明らかとなり, ワクチンとしては有効であると考えられた。また, その感染防御機構として, innate immunity の重要性が示唆された。

文 献

- 1) Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA: HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 417: 95-98, 2002.
- 2) Levy JA: The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol* 22: 312-316, 2001.
- 3) McKay PF, Schmitz JE, Barouch DH, Kuroda MJ,

著者連絡先: 喜多正和 (〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上 梶井町 465 京都府立医科大学微生物学教室)
 Fax: 075-251-5331, E-mail: kita@basic.kpu-m.ac.jp

2003 年 4 月 2 日受付

弱毒SHIV感染免疫ザルにおける早期の強毒ウイルス攻撃接種に対する防御効果

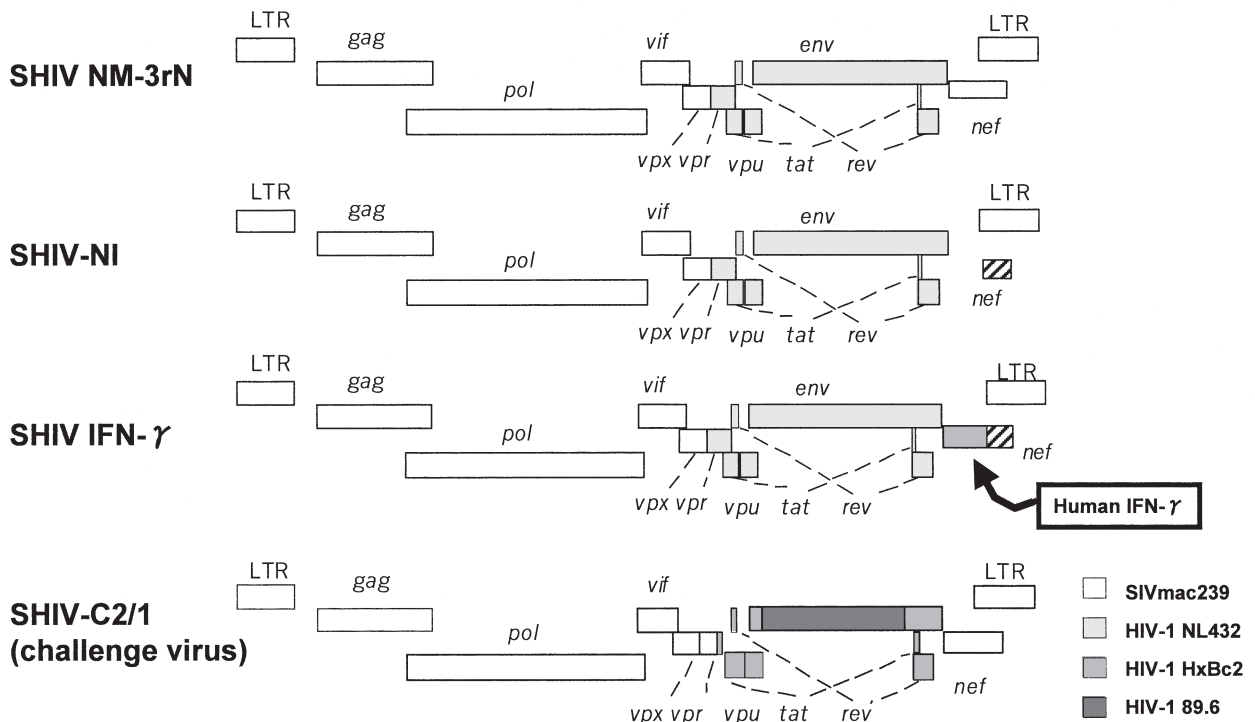


図 1

Plasma viral RNA loads after SHIV-C2/1 challenge

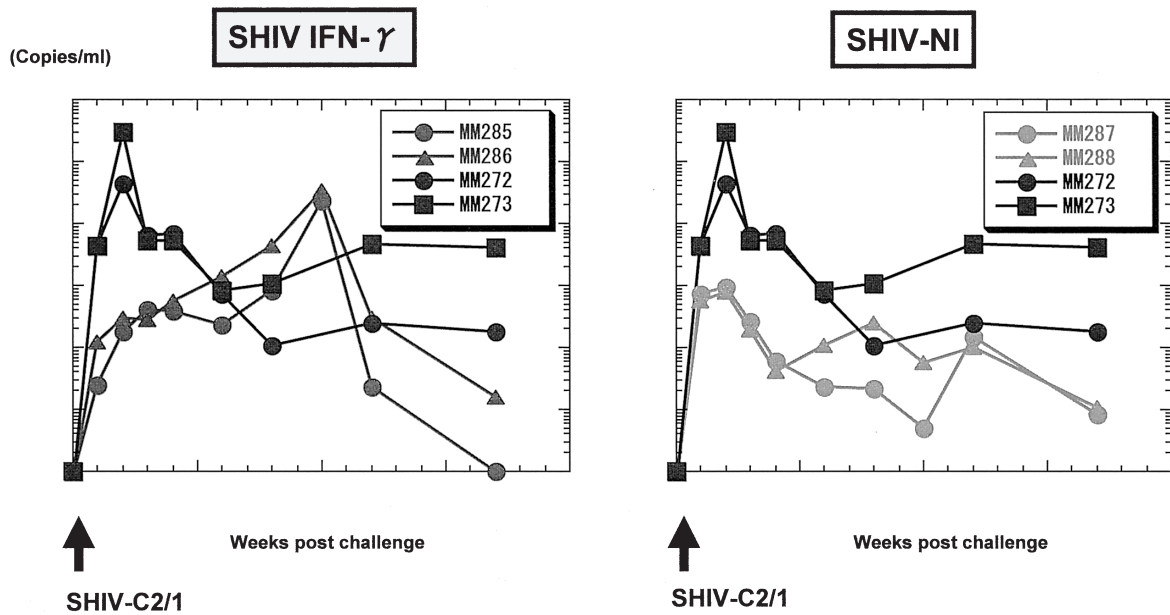


図 2

- Lifton MA, Nickerson CE, Gorgone DA, Letvin NL : Vaccine protection against functional CTL abnormalities in simian human immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *J Immunol* 168 : 332–337, 2002.
- 4) Stebbings RJ, Almond NM, Stott EJ, Berry N, Wade-Evans AM, Hull R, Lines J, Silvera P, Sangster R, Corcoran T, Rose J, Walker KB : Mechanisms of protection induced by attenuated simian immunodeficiency virus. *Virology* 296 : 338–353, 2002.
- 5) Johnson RP, Lifson JD, Czajak SC, Cole KS, Manson KH, Glickman R, Yang J, Montefiori DC, Montelaro R, Wyand MS, Desrosiers RC : Highly attenuated vaccine strains of simian immunodeficiency virus protect against vaginal challenge : inverse relationship of degree of protection with level of attenuation. *J Virol* 73 : 4952–4961, 1999.
- 6) Wyand MS, Manson K, Montefiori DC, Lifson JD, Johnson RP, Desrosiers RC : Protection by live, attenuated simian immunodeficiency virus against heterologous challenge. *J Virol* 73 : 8356–8363, 1999.
- 7) Enose Y, Ui M, Miyake A, Suzuki H, Uesaka H, Kuwata T, Kunisawa J, Kiyono H, Takahashi H, Miura T, Hayami M : Protection by intranasal immunization of a nef-deleted, nonpathogenic SHIV against intravaginal challenge with a heterologous pathogenic SHIV. *Virology* 298 : 306–316, 2002.
- 8) Igarashi T, Ami Y, Yamamoto H, Shibata R, Kuwata T, Mukai R, Shinohara K, Komatsu T, Adachi A, Hayami M : Protection of monkeys vaccinated with vpr- and/or nef-defective simian immunodeficiency virus strain mac/human immunodeficiency virus type 1 chimeric viruses : a potential candidate live-attenuated human AIDS vaccine. *J Gen Virol* 78 : 985–989, 1997.
- 9) Ui M, Kuwata T, Igarashi T, Ibuki K, Miyazaki Y, Kozyrev IL, Enose Y, Shimada T, Uesaka H, Yamamoto H, Miura T, Hayami M : Protection of macaques against a SHIV with a homologous HIV-1 Env and a pathogenic SHIV-89.6P with a heterologous Env by vaccination with multiple gene-deleted SHIVs. *Virology* 265 : 252–263, 1999.
- 10) Shinohara K, Sakai K, Ando S, Ami Y, Yoshino N, Takahashi E, Someya K, Suzaki Y, Sasaki Y, Kaizu M, Lu Y, Honda M : A highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus with genetic changes in cynomolgus monkey. *J Gen Virol* 80 : 1231–1240, 1999.