

## 総 説

### エイズ免疫と日本におけるワクチン研究の進展

(第17回日本エイズ学会学術集会ワクチンシンポジウム報告を含めて)

## HIV Vaccine Development in Japan : Positive Immune Response and Its Progress Including Reports from The 17th Annual Meeting of The Japanese Society for AIDS Research Vaccine Symposium

滝口 雅文<sup>1)</sup>, 上野 貴将<sup>1)</sup>, 俣野 哲朗<sup>2)</sup>, 松尾 和浩<sup>3)</sup>, 本多 三男<sup>3)</sup>

*Masafumi TAKIGUCHI<sup>1)</sup>, Takamasa UENO<sup>1)</sup>, Tetsuro MATANO<sup>2)</sup>,*

*Kazuhiro MATSUO<sup>3)</sup> and Mitsuo HONDA<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup> 熊本大学エイズ学研究センター

<sup>2)</sup> 東京大学大学院医学系研究科微生物学講座

<sup>3)</sup> 国立感染症研究所エイズ研究センター

<sup>1)</sup> Center for AIDS Research, Kumamoto University

<sup>2)</sup> Development of Microbiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

<sup>3)</sup> AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

キーワード: HIV ワクチン開発, エイズワクチン, 免疫誘導, 防衛免疫, サルエイズモデル

日本エイズ学会誌 6 : 82-90, 2004

HIV 感染がなお世界的に拡がっており、人間の健康を脅かす脅威としてとらえられている。その感染率が全人口の2%を突破した国がWHO2002年末までの予想では37カ国を超え、ワクチンの開発によるコントロールが最も効果的な対応策であると期待されている。しかし、HIV ワクチンの開発はそのプライオリティの高さにもかかわらず、社会的な問題を含めて対応すべき困難な点が多い。科学的にはHIV感染の長期未発症者やHIV暴露非感染者の存在、さらに生ワクチンによるエイズサルモデルのコントロールの成果から、エイズワクチンの開発は可能ではないかと示唆されている。しかし、その開発には少なくとも以下の検討すべき問題点が含まれている。

- 1) HIVの防御免疫が明らかにされていない。特にHVI-1の宿主の免疫系からの逃避機序に関しては、様々な仮説が提唱されている。しかしながら、現在提唱されている仮説でHIV-1の逃避機序やエイズの発症を完全に説明する事が可能なのか、議論が多いところである。一方、HIV-1の宿主の免疫系からの逃避機序の解明は、エイズワクチンの作製にもきわめて重要に関わってくる。免疫系からの攻撃を巧みにかわし、ま

た宿主の免疫系を崩壊していくHIV-1に対して有効なワクチンの開発が、現在多くの研究者によって試みられている。しかしこのワクチンの開発は、麻疹や水痘などに対するワクチンの開発と比べて困難を極めており、新しい概念に基づく免疫方法の開発などの必要性が求められている。

- 2) 絶対的なHIV/AIDS動物モデルの開発のメドがたっていない。
- 3) これまでのワクチン開発技術を応用しても効果的な野生株に対する中和抗体の能動免疫による誘導の可能性が低い。従って、ウイルス感染を完全に防御できるワクチンは現在のところメドがたっていない。

このような状況下で行なわれる本シンポジウムでは、「HIV-1の宿主の免疫系からの新たな逃避機序」「エイズワクチンの開発の状況」をテーマに、比較的若手の研究者に研究の進展状況を話していただく事にした。このシンポジウムによって、エイズの免疫とワクチン開発に対する知識と問題点の認識が深まり、日本発の研究成果が今後より多く発信されていく事を期待したい。

### 1. HIVのヒト細胞傷害性T細胞からの逃避機序

CTLはHIV感染細胞の排除に大きな役割を担うが、HIVはCTLから逃避するため、CTLの抗HIV機能はHIV

著者連絡先: 本多三男 (〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
国立感染症研究所エイズ研究センター)

2004年5月7日受付

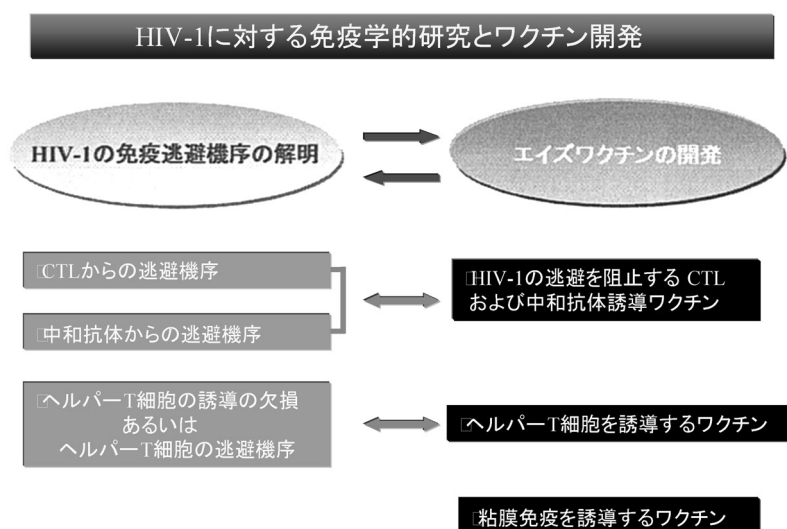


図 1

感染症の病態進行に極めて重要である。HIV の CTL から  
の逃避に関わる原因として、これまでに HIV の変異獲得、  
Nef タンパク質による HLA クラス I 分子の発現抑制、末  
梢 CD8 T 細胞の成熟異常が報告されたが、未だその全容  
は明らかではない (文献 1)。我々はこれまでに HIV 慢性  
感染者の末梢リンパ球から多数の HIV 特異的 CTL クロ  
ンを樹立しているが、このことは HIV 慢性感染者では  
HIV 特異的 CTL 活性が低下していることと矛盾する。こ  
れは、我々が細胞傷害活性が陽性の T 細胞のみに注目し  
たため、実は同時に HIV 感染細胞を殺傷しない T 細胞株  
を樹立していたのかもしれない。そこで HIV 感染者から  
樹立した多数の T 細胞株を用いて、HIV 感染細胞に対す  
る傷害活性を指標に再スクリーニングし、HIV の CTL から  
の回避メカニズムを細胞レベルで明らかにする実験を試  
みた。

その結果、CTL クローン 55 と 589 (以下、CTL55 また  
は CTL589 と略す) は、同一の HIV-1 慢性感染患者の末梢  
リンパ球を、HLA-B\*3501 に提示されるエピトープペプ  
チド (IPLTEEAEL) で刺激することによって樹立した (文  
献 2, 3)。HLA-B35 分子を発現する細胞にペプチドをパ  
ルスして、両 CTL クローンの細胞傷害活性を測定した。そ  
の結果、両クローンとも顕著な細胞傷害活性をペプチド濃  
度依存的に示した (図 2A)。ところが、HIV-1 感染細胞を  
ターゲットとしたところ、CTL589 は HIV-1 感染細胞を傷  
害したが、CTL55 は傷害活性を全く示さなかった (図 2B)。抗  
ウイルス性サイトカインである IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  の抗  
原特異的産生においても同様であった (データ未掲載)。こ  
れらのことから、CTL55 は HIV に対する特異性は有しな  
がら、HIV に対するエフェクター機能を持たないことが明

らかとなった。

フローサイトメトリーによる解析から、両クローンでは  
CD3 抗原の発現量に差が見られないにも関わらず、テ  
トラマーに対する結合活性は 2 倍以上異なっていた (図 3)。  
CTL55 と 589 はそれぞれ V $\delta$ 1/V $\beta$ 13.3 と V $\alpha$ 12/V $\beta$ 5.6 と  
いう異なる TCR を発現していたことから (文献 1, 2)、テ  
トラマーの結合活性の違いは TCR に依存するものと考え  
られた。TCR と抗原ペプチドとの結合活性は、T 細胞の機  
能に大きく影響することが知られている。実際、テトラ  
マー結合の速度論的解析や、TCR の遺伝子導入実験を行  
った結果、CTL55 では TCR が抗原ペプチドと長く結合し  
すぎることによって、HIV 感染細胞に対するエフェク  
ター機能の低下が起こることを明らかとした (データ未  
掲載)。また、患者末梢リンパ球を直接フローサイトメ  
トリーによって解析したところ、CTL55 と同じ TCR V $\delta$ 1  
を発現するテトラマー陽性細胞では、HIV 感染細胞  
に対して増殖応答も示さなかった (図 4)。

HIV 由来の抗原に対して特異性を持ちながらも、HIV  
感染細胞に機能的に作用しない CTL を HIV 慢性感染者  
から同定することに成功した。このような CTL は、生  
体内で HIV の排除を行うことができないため、HIV の  
CTL からの逃避に関わっていると考えられる。さら  
に、HLA テトラマーとの詳細な相互作用解析から、  
TCR のペプチド HLA 複合体との結合が長すぎると、  
かえって T 細胞の抗原感受性を低下させ、結果とし  
て提示されている抗原量が少ない HIV 感染細胞  
に対するエフェクター機能を発揮できないことが示  
唆された。このような現象はこれまで報告されて  
おらず、HIV による新たな CTL 逃避機構として注  
目される。

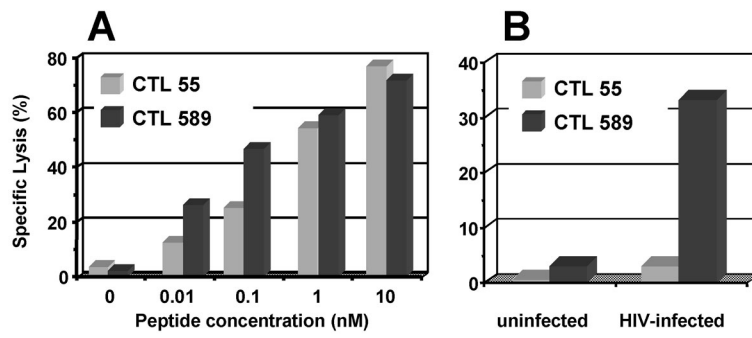


図 2 CTL クローンの細胞傷害活性

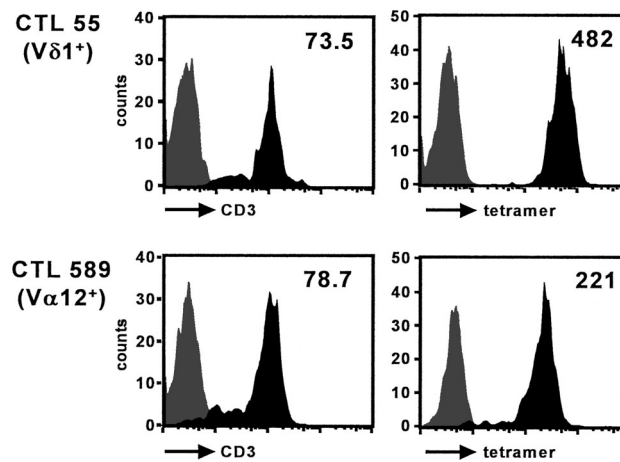


図 3 フローサイトメトリーによる CTL クローンの解析

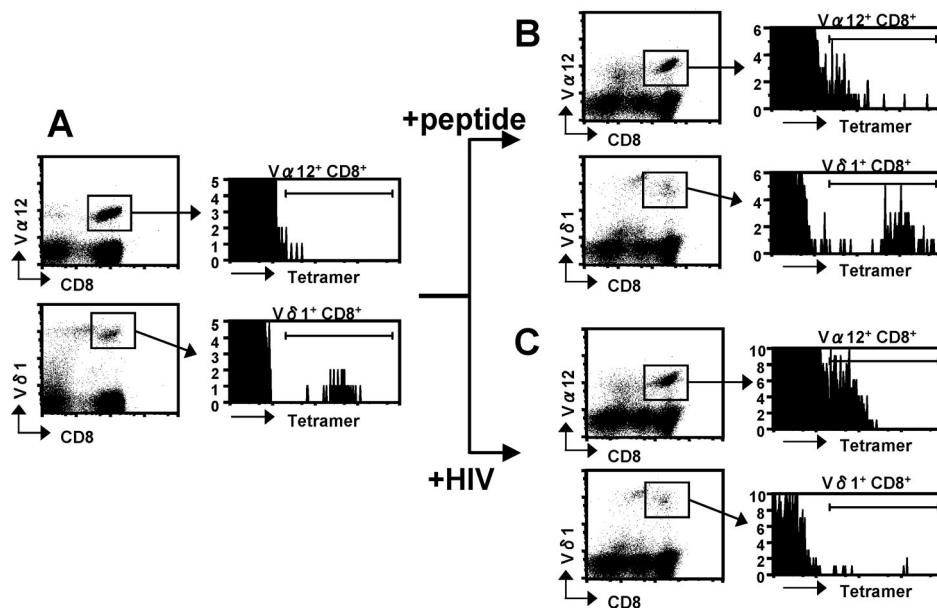


図 4 HIV 感染者の末梢リンパ球の ex vivo 解析

以上のように HIV 感染者由来の CD8<sup>+</sup> 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 株から, HIV に特異的でありながら HIV 感染細胞に反応しない CTL を同定した。HLA テトラマーを用いた抗原認識の詳細な解析から, この CTL では T 細胞レセプター (TCR) とペプチド・HLA 複合体との結合が強すぎるために, HIV 感染細胞上に提示されている微量の抗原ペプチドに対して感受性が低下することを明らかとした。HIV 特異的 CTL の抗ウイルス活性の喪失が, TCR の抗原認識レベルで起きることを示した研究は初めてで, HIV の CTL からの逃避に新たな視点を与えるものである。

図 4 に表示した濃度のペプチドをパルスした細胞 (A) あるいは HIV 感染細胞 (B) をターゲットとして, CTL55 および CTL589 の細胞傷害活性を<sup>51</sup>Cr 放出法により測定した。

CTL55 および 589 を抗ヒト CD3 抗体およびテトラマーで染色後, フローサイトメトリーで解析した。未染色のデータを斜線で示した。平均蛍光強度の値を図 4 に示した。

HIV 感染者の末梢リンパ球をテトラマー, 抗 CD8 抗体および図 4 に表示した抗 TCR 抗体で染色後, フローサイトメトリーで解析した (A)。HLA-B35 を発現している細胞株にペプチドをパルス (B) または HIV-1 を感染させ (C), 末梢リンパ球を刺激した。IL-2 存在下で 12 日間培養後, フローサイトメトリーで同様に解析した。

## 2. 慢性エイズモデルにおける Gag 特異的 CTL 誘導ワクチンの効果

1980 年代前半のエイズ症例の報告以来, HIV-1 感染者数は増加の一途をたどっており, エイズワクチン開発は国際的最重要課題の一つである。これまでのエイズワクチン開発研究では, ワクチン手法の開発に重点がおかれ, 論理的根拠を軽視した trial が先行してきた。「自然経過において, なぜ宿主免疫が HIV-1 複製を制御できないのか」あるいは「エイズ発症阻止のためにどのような免疫反応を誘導すべきか」という重要かつ基本的課題は, 現在においても解決していない。

1990 年代に, HIV 複製制御におけるウイルス特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の重要性が指摘されたことから, CTL 誘導型エイズワクチン開発研究が進展し, 2000 年代になって, サルヒトキメラ免疫不全ウイルス (SHIV 89.6P) 感染急性エイズサルモデルでの前臨床試験において, ワクチンによるウイルス複製制御が可能であることが報告された。しかし最近, 同じワクチン手法を用いた研究にて, ヒト HIV-1 感染症をより反映すると考えられるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染慢性エイズサルモデルでのウイルス複製制御は困難であることが報告され, 元来宿主

免疫が制御できない慢性ウイルス感染症の制御の難しさがあらためて認識されたところである。

我々はこれまで, CTL 誘導を基本とするエイズワクチン開発に主眼をおき, 国際的にも有数の CTL 誘導能を有する DNA プライム・センダイウイルス (SeV) ベクターブーストワクチンシステムを開発し, SHIV 感染急性エイズモデルにおける有効性を明らかにしてきた。今回, 「慢性エイズを引き起こすエイズウイルスの複製を, CTL 誘導ワクチンにより制御することが可能であるかどうか」を検証することを目的として, SIVmac239 感染サル慢性エイズモデルにおいて, DNA プライム・Gag 発現 SeV (SeV-Gag) ブーストワクチンの感染初期の防御効果について解析した。つまり, 感染の自然経過において, CTL は HIV 増殖抑制に中心的役割を担っているものの, HIV 複製制御・排除には至らないが, 「ワクチンによる CTL 増強により, 感染初期の HIV 複製制御・排除が可能となりうるか」ということに着目して研究を行った (文献 4, 5)。

ワクチン接種後のチャレンジ実験では, 8 頭中 5 頭において SIV 複製制御が認められた。感染制御が認められた 5 頭と認められなかった 3 頭の間では, 末梢血中 Gag 特異的 CTL レベルには有意な差は認められなかった。しかし, チャレンジ後 5 週目の血漿由来 SIV genome の gag 領域塩基配列の解析では, 前者 5 頭においてのみ, 各々 1 つの CTL エスケープ変異が dominant となっており, そのエピトープ特異的 CTL が wild-type SIV の迅速な排除に中心的役割を果たしたことが明らかとなった (図 5)。この結果は, 「ワクチンにより有能な CTL を誘導することができれば SIV 複製制御が可能であること」を, 世界に先駆けて示すものであり, したがって CTL 誘導ワクチンの合理性を意味するものである。

一方, CTL 誘導ワクチンの手法としては, デリバリーシステムの選択と使用抗原の選択とに分けて考えることができ, 前者については, DNA ワクチンと各種組換えウイルスベクターとを併用したプライム・ブースト法により, 高い CTL 誘導効率を得られているが, このようなデリバリーシステムの進歩にもかかわらず, 後者の抗原エピトープの選択法については, 研究が進んでおらず結論がでていない。このような現況において, 今回得られた結果は, 構造上保存されるべき領域が広いと考えられる Gag タンパクが CTL 誘導ワクチン抗原として有利である可能性を示唆している。

## 3. タイにおけるエイズワクチンの臨床開発に向けた取り組み

我々は, 1998 年より 5 年間の日-タイ国際共同研究クレイド E 型エイズワクチン開発プロジェクトを立ち上げた。

東南アジアを中心に感染の拡大が問題になっている CRF 01\_AE HIV-1 に対する有効なワクチンを開発するためである。その過程で、新規弱毒化ワクチンベクターと、BCG とのコンビネーションワクチン法を開発した。その成果と今後の展望について報告する。

この5年間のプロジェクトで研究を進めた結果、最初の2年間で、当初の V3 エピトープ分泌型 rBCG のみでは、病原性 SHIV の感染防御には不十分であることが判明し

た。そこで、我々はターゲットを細胞性免疫主導型ワクチンの開発に転換し、Gag p55 発現型 rBCG を構築するとともに、追加免疫に使用可能な、安全なワクチンウイルスベクターの開発に乗り出した。そして着目したのが、1961年に当時の国立予防衛生研究所で分離された超弱毒ワクチンウイルス DIIs 株 (文献 6, 7) である。この株は、そのゲノム DNA の部分的欠失により、ほとんどの動物培養細胞で増殖能を欠損しているが、感染性は保持し、しかも感染細胞で抗原を発現することができる。1971年に、新たな安全性の高い痘瘡ワクチンの開発のために、幼児を対象に臨床試験が行われたが、免疫原性が低く、失格の烙印が捺された代物であった。しかしながら、増殖能がなく免疫原性が低い裏返しとして、安全性は極めて高いことは明白で、我々はその1点に期待して、この株のワクチンベクターとしての開発を目指すことにした。その結果、HIV-1 Gag 抗原を発現するワクチンウイルス DIIs 株を構築し、マウスに iv 投与した所、予想外に Gag に対する極めて高い CTL 活性を誘導できることが判った (文献 8)。

rBCG-SIVgag (10 mg, SC) を初回免疫に用い、rDIIs-SIVgag (10<sup>6</sup> pfu, IV) を追加免疫することにより、サルモデルでの病原性 SHIV キメラウイルス (SHIV C2/1) の経直腸投与系において、完全な感染防御は難しいが、持続感染期の血中ウイルス量を、1年半以上にわたって検出限界以下に抑制し、エイズ発症を防ぐことができることを明らかにした (図 6)。同時に、既に BCG 接種を受けたサルでの既往症のワクチン効果への影響も、このワクチン系により排除できることが確認された。実際に、タイでの候補ワクチンとなる rBCG-GagE と rDIIs-GagE の prime-boost 法においては、boost に用いる rDIIs を2回接種することにより、人

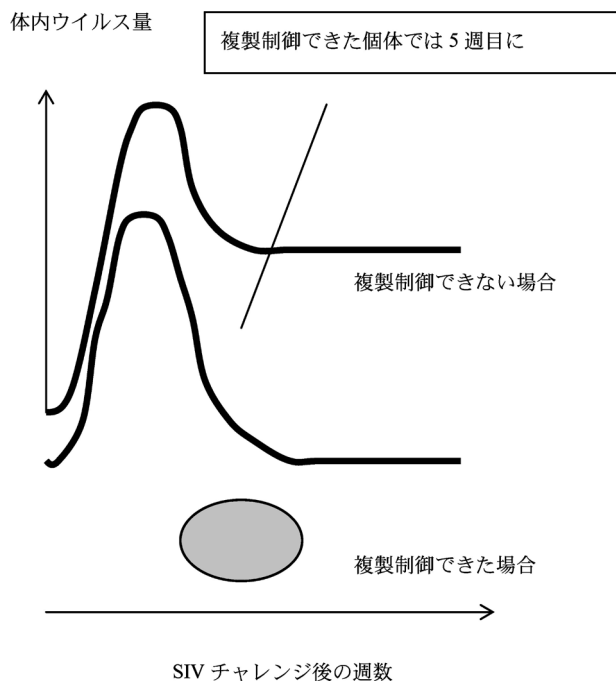


図 5 CTL 誘導ワクチンによる SIVmac239 複製制御

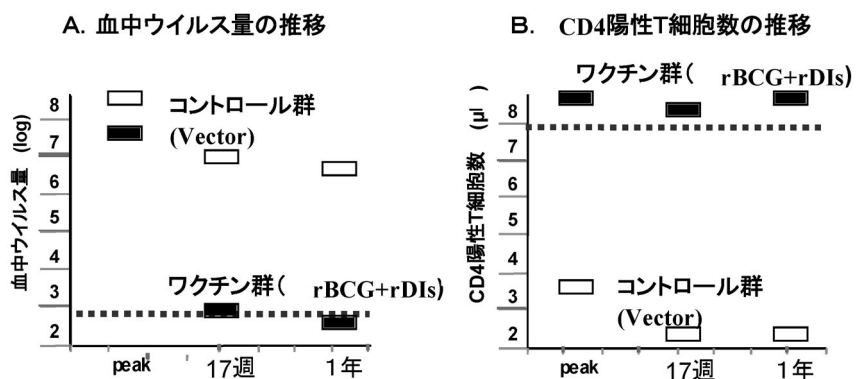


図 6 組み換え BCG と組み換えワクチン DIIs 株のコンビネーションによる防御免疫の誘導  
組み換え BCG-Gag ワクチンでサルを初回免疫し、組み換えワクチン DIIs-Gag ワクチンで追加免疫を行った後、病原性 SHIV を感染させると観察した一年以上にわたり、血中ウイルス量が検出限界以下に抑えられ、CD4 陽性 T 細胞数も維持された。コントロール群は、HIV-1 gag 遺伝子を組み込んでいない BCG と DIIs を接種したサルを示す。

に投与可能な用量とルート (BCG : 0.1 mg, ID, DIs :  $10^7$  pfu, ID) で、カニクイザルに十分な Gag 特異的細胞性免疫を誘導できることが明らかとなった。

ワクシニア DIs 株は、動物細胞株での増殖能を欠損しており、当初は免疫原性が弱いのではと推測されたが、マウス及びサルで顕著な Gag 特異的な細胞性免疫を誘導することが可能であり、欧米のグループが boost 用ベクターとして用いている修飾型ワクシニアアンカラ株 (文献 9, 10) よりもさらに弱毒化されていると考えられることから、極めて安全なワクチンベクターとして応用できるものと期待される。

図 7 に rBCG-prime & rDIs-boost ワクチンの予測される作用機構を示す。rBCG を接種すると、マクロファージに貪食され、リソゾーム酵素による消化を受けて、発現した Gag 抗原は processing を受け、細胞表面に抗原提示される。この MHC class II pathway によって、強力なヘルパー T 細胞の priming が成される。一方、rDIs は感染細胞内で増殖できないが、細胞質で Gag 抗原を発現することは可能で、この抗原が主として MHC class I pathway により分解、提示されることにより、Gag 特異的 CTL を飛躍的に増強するものと推測される。rDIs-SIVgag ワクチン単独の 2 回の接種では、rBCG-SIVgag+rDIs-SIVgag の prime-boost の系ほど血中ウイルス量を下げられないこと (文献 11, 12) を考慮すると、rBCG priming により誘導されるヘルパー T 細胞が、感染防御に重要な役割を担っていると考えられる。

以上の結果を基に、rBCG-GagE prime & rDIs-GagE boost regimen のタイでの臨床試験が準備段階に入っている。GMP grade の seed vaccine の調製、小動物及びサルでの免疫原性試験 (Gag 特異的な細胞性免疫誘導能)、安全性試験が既に行われ、臨床移行が妥当であると結論された。細菌ベクターとウイルスベクターのコンビネーションは、全く初めての試みであり、安全性の面で特に留意されるべきだが、生物製剤基準に沿った安全性、安定性試験において何ら問題がないことが確認された。現在、タイで seed vaccine approval を取得するため、Thai AIDS Vaccine Evaluation Group のガイドラインにそった、Clinical Investigation Brochure を作製中である。エイズ感染予防ワクチンの要件である、有効、安全、安価の三つを兼ね備えた、日本発のワクチンとして、早期の臨床試験実現が望まれる。

#### 4. ワクチン効果判定の問題点とその対応

現在の HIV ワクチンの開発はこれまでいろいろなワクチン開発に用いられたあらゆる手法を用いて候補ワクチンの開発が行なわれており、表 1 は米国 NIH/AIDS プログラム Bonnie Mathieson 博士の提供による 2004 年 2 月にお

ける米国 NIH/AIDS プログラム関連の資料である。

その中で免疫誘導能に優れていることが明らかになり、臨床試行が行なわれている組換え Adeno ウイルスベクター HIV ワクチンの抗ウイルス効果についての問題点をサルモデルのデータから考えてみたい。

これまで報告されてきたように Gag を組み込んだ DNA プライム Adeno5 ブーストワクチンの免疫によりアカゲザル SHIV89.6p 感染をコントロールすることができる。そのことについては Norman L. Letvin 博士のラボとの共同研究でも明らかにされている (図 8A)。

しかし、チャレンジを SIV に変えて行くと Mamu-A\*01<sup>(+)</sup> サルではわずかに効果があるかないか微妙であるが、Mamu-A\*01<sup>(-)</sup> サルでは効果が全く見られない (図 8B)。

このデータは David I. Watkins 博士のラボでとられた。従って SHIV で評価するとワクチン効果が見られるが、現在、最も効くと思われるプライムブーストの DNA/Adeno5 ワクチンにより誘導されたウイルス特異的免疫では SIV の感染をコントロールすることができない。この解釈は

- 1) SHIV が X4/R5 のダブルトロピックウイルスであることから SHIV による評価はワクチン効果を反映しないことと考えるならば、現在開発され報告されているワクチンの中ではワクチン効果を示すものは存在しないことになる。SIV はヒトでの感染ウイルスである R5 ウイルスに類似していることからヒトに効果的な予防用ワクチンはまだ開発されていないという厳しい判断である。
- 2) 逆に SHIV89.6p は病原性の強いダブルトロピックウイルスであり、サルを用いた完全な HIV/AIDS 動物モデル系が開発されていないことからこのモデルで有意に効果がある事が証明されればワクチン効果としてとらえる事ができるという考えも可能である。実際にウイルスの感染を少なくとも半年はコントロールできるので、抗ウイルス効果がある事は証明できるという判断である。
- 3) Adeno5 を用いたワクチンは増殖能を欠損したタイプのもものでは SIV の感染を防御できないが、増殖能を有するものでは SIV の感染をコントロールすることができる。その際、細胞性免疫及び液性免疫の誘導が増殖しないタイプのものより有意に高い。従って、免疫誘導能をより高めることができれば、SIV の感染をコントロールできると予測できる。しかし、現時点では増殖能を有するものは肝不全を来す症例が見られる事からその実質的なヒトへの応用が現時点では不可能に思われる。
- 4) preliminary な臨床試行のデータが発表されたが、Adeno ウイルスに感染している人はタイ国では 80%

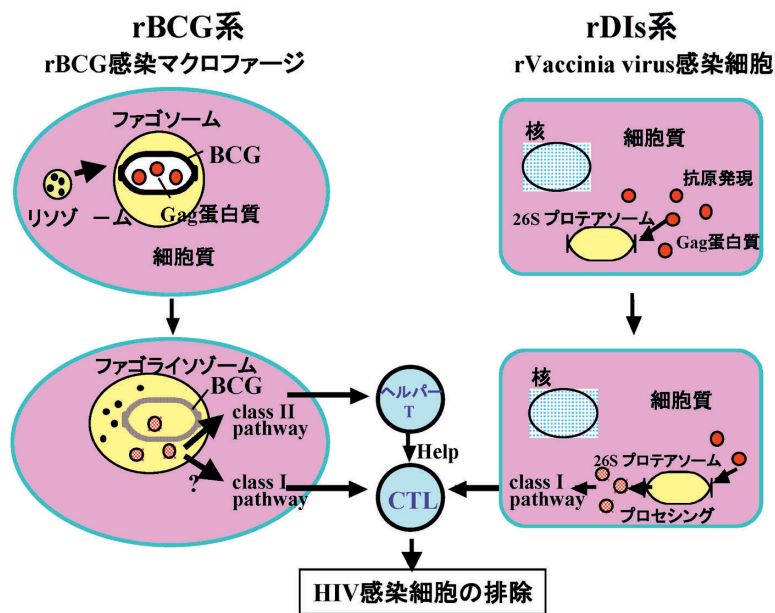


図 7 組み換え BCG と組み換えワクシニアベクターのコンビネーションによる予測される細胞性免疫誘導メカニズム

SHIV 89.6 チャレンジ後の末梢血ウイルス量の変動

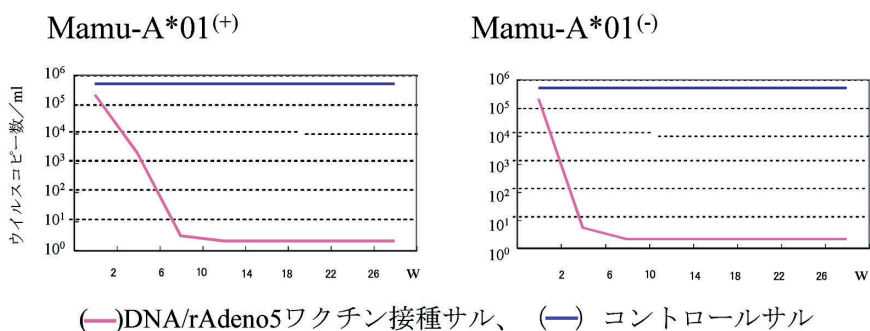


図 8A

SIVチャレンジ後の末梢血ウイルス量の変動

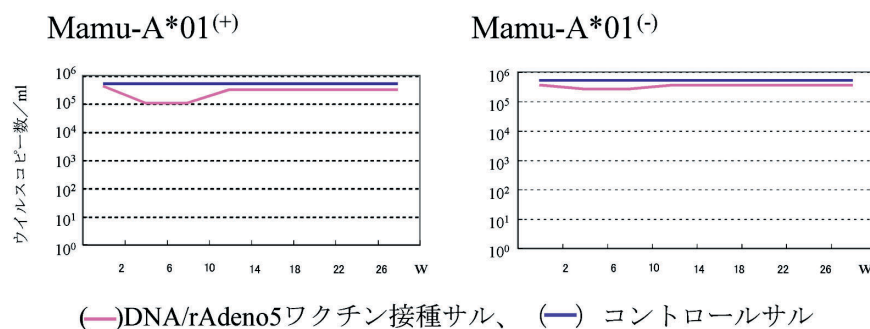


図 8B

表 1

**STATUS OF VACCINE CANDIDATES, Feb. 2004**

<u>PHASE I</u>	<u>PHASE I</u>	<u>PHASE II</u>
Polyepitope CTL (B) (Epimmune-NIH-HVTN) MRK-Ad5 gag + ALVAC g/pr/e B (Merk-Aventis) DNA + FPV multigene B (Austr-NIH) VEEV-gag-C Replicons (Alphavax-NIH-HVTN) NYVAC-HIV C (EUROVACC) gp160 B (ANRS-Aventis) AAV-gag,pro,RT C (CCRI Targeted Genetics-IAVI) DNA multigene C (ADARC- IAVI) DNA gpe/beads B +/- oligo rgp140-V2 (Chiron-NIH-HVTN) MVA gpe /FP-adj (Therion) Lipopetides* or ALVAC + Lipopetides* (ANRS Aventis)	Proteins rgp120 + tat/ nef Fusion +Adj (GSK-NIH) Lipopeptides (ANRS) DNA gag*-A (MRC-IAVI- KAVI); MVA gag*-A (MRC- IAVI-KAVI); DNA + MVA-gag (MRC-IAVI-KAVI) DNA gag or Adeno gag-B; DNA + Adeno gag B (Merck) MVA nef (FIT BIOTECH) DNA gag/pol-B (NIH-VRC) Multi-env Vaccinia (St Jude) MRK-Adeno 5 gag (Merck- HVTN-NIH) DNA multigene B (Emory- GeoVax-CDC-NIH-HVTN) DNA multigene/3 clade env (NIH-VRC) DNA tat (ISS)	ALVAC g/pr/e* B + rgp120 (Aventis-NIH) DNA gag* A + MVA gag* A (MRC-IAVI- KAVI-UVRL-SAAVI)
		<u>PHASE III</u>
		rgp120 B/B (VaxGen) rgp120 B/E (VaxGen- CDC-Thailand) ALVAC g/pr/e* E + rgp120 (Thailand- DOD-NIH-Aventis- VaxGen)

以上である。アメリカやアフリカでも 50% 以上認められる。具体的に Adeno ウイルスの抗体価が低いものでは約 70% の例で *Elispot* データが 300~350/10<sup>6</sup> PBMC 認められるが抗体価が 200 以上になるとその *Gag* 特異的な *Elispot* 活性は減少し平均 187 であり、反応する人は 35% 以下に低下する。従って既往症反応への対応が臨床応用における課題の一つになると予測される。

現在既に欧米やタイ国で臨床試行が行われている Adeno 5 をベースにしたプライムブーストワクチンの効果をどのように期待できるか、あるいは臨床試行を正当化できるのかということは、上記の 1) ~4) にあげた問題点をどのようにとらえるかにかかっている。

そのヒントを得るべく Dr. N. Letvin, Dr. D. Watkins とディスカッションさせて頂いた。Letvin 博士の考えは明らかに免疫が誘導され SHIV の感染が有意にサルエイズモデルでコントロールできれば、それは防御免疫が誘導されていると判断するのは当然のことであり、臨床試行を正当化できるという。臨床試行の問題点は既往症反応にいかに対応するかであると思われる。現在は SIV に関する論文よりも SHIV89.6 をチャレンジウイルスに用いた論文が多く報告されている。

逆に、SIV を用いて研究を行っている Watkins 博士との

討論では、現在、サルでワクチン効果を示す HIV 候補ワクチンはヒトに使えるものはまだ開発されていないとも判断された。従って、SIV 等の R5 ウイルスの感染を防御できるワクチンを開発するまで、臨床試行は行うべきでないとの主張であった。

もちろん、SIV と SHIV の両方の評価系で比較するのがベストと思われるが、さらに、臨床試行における確立した評価系で得られた免疫誘導能の結果をフィードバックすることにより、サルの評価系の有用性が明らかになると示唆される。

総説はエイズ学会の演者が各自の演題についてまとめたもので元にして作成した。

## 文 献

- 1) McMichael AJ, Rowland-Jones SL : Cellular immune responses to HIV. *Nature* 410 : 980-987, 2001.
- 2) Ueno T, Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M : HLA class I-restricted recognition of an HIV-derived epitope peptide by a human T cell receptor alpha chain having a Vdelta 1 variable segment. *Eur J Immunol* 33 : 2910-2916, 2003.
- 3) Ueno T, Tomiyama H, Takiguchi M : Single T cell



- receptor-mediated recognition of an identical HIV-derived peptide presented by multiple HLA class I molecules. *J Immunol* 169 : 4961–4969, 2002.
- 4) Matano T, Kano M, Nakamura H, Takeda A, Nagai Y : Rapid appearance of secondary immune responses and protection from acute CD4 depletion after a highly pathogenic immunodeficiency virus challenge in macaques vaccinated with a DNA-prime/Sendai viral vector-boost regimen. *J Virol* 75 : 11891–11896, 2001.
  - 5) Takeda A, Igarashi H, Nakamura H, Kano M, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Nagai Y, Matano T : Protective efficacy of an AIDS vaccine, a single DNA-prime followed by a single booster with a recombinant replication-defective Sendai virus vector, in a macaque AIDS model. *J Virol* 77 : 9710–9715, 2003.
  - 6) Tagaya I, Kitamura T, Sano Y : A new mutant of dermovaccinia virus. *Nature* 192 : 381, 1961.
  - 7) Kitamura T, Kitamura Y, Tagaya I : Immunogenicity of an attenuated strain of vaccinia virus on rabbits and monkeys. *Nature* 215 : 1187–1188, 1967.
  - 8) 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. *AIDS in ASIA*, 561–569, 2004.
  - 9) Hanke T, Samuel RV, Blanchard TJ, Neumann VC, Allen TM, Boyson JE, Sharpe SA, Cook N, Smith GL, Watkins DI, Cranage MP, McMichael AJ : Effective induction of simian immunodeficiency virus-specific cytotoxic T lymphocytes in macaques by using a multi-epitope gene and DNA prime-modified vaccinia virus Ankara boost vaccination regimen. *J Virol* 73 : 7524, 1999.
  - 10) Amara RR, Villinger F, Altman JD, Lydy SL, O'Neil SP, Staprans SI, Montefiori DC, Xu Y, Herndon JG, Wyatt LS, Candido MA, Kozyr NL, Earl PL, Smith JM, Ma HL, Grimm BD, Hulseley ML, Miller J, McClure HM, McNicholl JM, Moss B, Robinson HL : Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multi-protein DNA/MVA vaccine. *Science* 292 : 69, 2001.
  - 11) Izumi Y, Ami Y, Matsuo K, Someya K, Sata T, Yamamoto N, Honda M : Intravenous inoculation of replication-deficient recombinant vaccinia virus DIs expressing simian immunodeficiency virus gag controls highly pathogenic simian-human immunodeficiency virus in monkeys. *J Virol* 77 : 13248–13256, 2003.
  - 12) Someya K, Xin KQ, 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*, in press, 2004.