

第24回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

新興感染症におけるヒト CD8 陽性 T 細胞の抗原認識に関する研究

Antigen-Specific CD8⁺ T Cell Recognition toward Emerging Variants

本園 千尋

Chihiro MOTOZONO

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター感染予防部門感染免疫学分野

Division of Infection and Immunity, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kumamoto University

1. はじめに

細胞傷害性 T 細胞 (CTL: Cytotoxic T lymphocyte) は生体の異常を病原体に感染した細胞を認識することで感知し、それらを殺傷することで病原体の排除に重要な役割を果たしている。筆者はこれまでに HIV-1 感染症における CTL の抗ウイルス機能について研究を行ってきた。これまでの研究より、HLA (human leukocyte antigen: ヒト白血球抗原) クラス I 分子が AIDS 病態と相関することが知られており、特定の HIV-1 特異的 T 細胞が HIV-1 の感染制御に重要な役割を果たしていることが示唆されているが、その分子機序については依然として不明な点が多く残されている。筆者らは、HIV-1 特異的 T 細胞の抗ウイルス機能はすべて一様ではなく、抗原特異性 (抗原ペプチド・HLA 複合体: pHLA) によって異なっていることに着目し、1) T 細胞によって認識される pHLA の熱力学的な安定性が、「T 細胞から認識されやすい特徴」として、T 細胞の優れた抗ウイルス機能と相関することを見出した。また AIDS の病態遅延する HLA アリルとして知られている HLA-B*51:01 に提示される抗原ペプチドに特異的な T 細胞応答に着目し、2) T 細胞受容体 (TCR: T cell receptor) と pHLA の結晶構造解析に成功し、抗ウイルス機能に優れた T 細胞に備わった TCR の抗原認識メカニズムについて分子レベルで解明した。このように、T 細胞の抗原認識を基盤として、HIV-1 感染症に対する T 細胞応答に関する研究を行ってきたが、これらの HIV/AIDS 研究で培ってきた研究技術ならびに研究者ネットワークは、2019 年末に突如出現した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) における免疫学的な研究に大いに活かされた。本稿では、HIV-1 感染症における抗ウイルス T 細胞に優れた T 細胞応答を規定する分子機序に加えて、最近明らかになってきた SARS-CoV-2 に対する T 細胞の感

染制御における役割ならびに T 細胞の変異株に対する抗原認識機構について、最新の知見も加えながら解説する。

2. T 細胞の抗原認識機構

さまざまなウイルス感染症において、CTL はウイルスの感染制御に重要な役割を果たしている。CTL はウイルス感染細胞表面の HLA クラス I 分子に提示されたウイルスタンパク質由来の抗原ペプチド (T 細胞エпитープ) を認識し、それらを殺傷することでウイルスを排除する (図 1)。抗原ペプチドを提示する HLA 分子は、ヒトゲノムで最も多型性に富む領域にコードされており、一人ずつ異なったアリの組み合わせで構成されている。そのうえ、個々の HLA 分子によって抗原ペプチドを結合する領域の構造が異なるため、HLA 分子ごとに提示できる抗原ペプチドの種類が異なっている。このため、ウイルスに対する T 細胞の応答の特性は HLA 型に依存することが知られている (このことを HLA 拘束性という)¹⁾。実際に HIV-1 感染症においては、AIDS の病態と特定の HLA アリルに相関性があることが知られている²⁾。しかしながら、すべての HLA 拘束性 T 細胞で抗ウイルス機能は一様ではなく、一部の抗原特異的 T 細胞応答が HIV-1 感染細胞に対して高い抗ウイルス活性を有しており³⁾、そのような機能的に優れた抗原特異的 T 細胞が HLA アリルと AIDS 病態との相関を説明する要因の 1 つとして考えられている。また最近の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) においても、パンデミックから 3 年を経過して HLA-B*15:01 が COVID-19 の無症状化と相関することが明らかになってきている⁴⁾。現在、国際共同研究によって、機能的な HLA-B*15:01 拘束性 T 細胞に備わった TCR の抗原認識と T 細胞の抗ウイルス機能についての相関性について研究を進めている。

3. HIV 感染症における抗ウイルス機能に優れた T 細胞を規定する因子

HIV-1 特異的 T 細胞は HIV-1 の制御に重要な役割を果たしていることが明らかになっている^{5,6)}。しかしながら、HIV-1

著者連絡先: 本園千尋 (〒860-0811 熊本市中央区本荘 2-2-1 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター感染予防部門感染免疫学分野)

2024 年 4 月 22 日受付

特異的 T 細胞の抗ウイルス機能は一様ではなく、T 細胞の抗原特異性 (T 細胞が認識する pHLA の種類) によって異なることが明らかになってきた^{1,7,8)}。われわれは HIV-1 Nef タンパク質由来で HLA-B*35:01 に提示される 2 つのオーバーラップしたペプチドである RY11 (HIV-1 Nef₇₅₋₈₅: RPQVPLRPMTY) と VY8 (HIV-1 Nef₇₈₋₈₅: VPLRPMTY) に着目した (図 2A)。興味深いことに、HLA-B*35:01 陽性の HIV 感染者において、8-mer の VY8 は HIV-1 感染初期に、11-mer の RY11 は HIV 慢性感染期にドミナントな抗原であった⁹⁾。そこで、同一の HLA-B*35:01 分子に提示されるこれら 2 つの抗原をモデルとして、CTL の HIV-1 感染細胞に対する細胞傷害活性を調べたところ、VY8 特異的

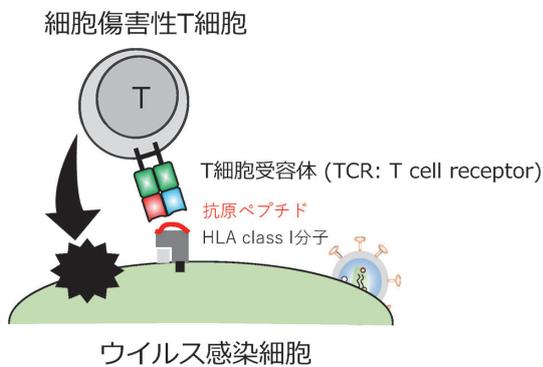


図 1 細胞傷害性 T 細胞の抗原認識
細胞傷害性 T 細胞は HLA クラス I 分子に提示されたウイルスタンパク質由来の抗原ペプチドを認識することでウイルス感染細胞を感知し、殺傷することでウイルスの排除に働いている。

T 細胞が RY11 特異的 T 細胞に比べて高い抗ウイルス活性を示すことが明らかになった (図 2B)。その抗ウイルス活性の違いを決定している要因を明らかにするため、TCR、ペプチド、ならびに HLA-B*35:01 の三者の相互作用について調べた。その結果、TCR とペプチド・HLA-B*35:01 複合体との結合能に顕著な差が認められなかったものの、VY8 ペプチドは、RY11 ペプチドと比較して、細胞表面において HLA-B*35:01 分子と安定な複合体を形成することが明らかになった。この結果をタンパク質レベルで検証するため、VY8 ならびに RY11 ペプチドについてそれぞれ可溶性 pHLA を調製し、示差走査熱量計ならびに円二色性スペクトルによって、pHLA タンパク質の熱力学的安定性について評価した。その結果、VY8 ペプチドは、RY11 ペプチドと比較して、HLA-B*35:01 分子とより安定な pHLA タンパク質を形成する特徴を有することが明らかになった (図 2C)。以上から、抗原ペプチドが HLA 分子と安定に結合するという特性が、「T 細胞から認識されやすい性質」として、T 細胞の優れた抗ウイルス活性と相関することが明らかになった¹⁰⁾。

4. AIDS 発症遅延と相関する HLA 拘束性 T 細胞に備わった T 細胞の抗原認識機構

上記で述べたように、HLA アリルと AIDS 病態は相関することが知られており、特に HLA-*27, B*51 ならびに B*57 が AIDS の発症遅延と相関することが明らかになった^{2,11,12)}。熊本大学の滝口雅文先生らは、AIDS の発症遅延と相関する HLA-B*51:01 に提示される HIV-1 逆転写酵素タンパク質由来の TAF ペプチド (HIV-1 RT₁₂₈₋₁₃₅: TAFTIPSI) に特異

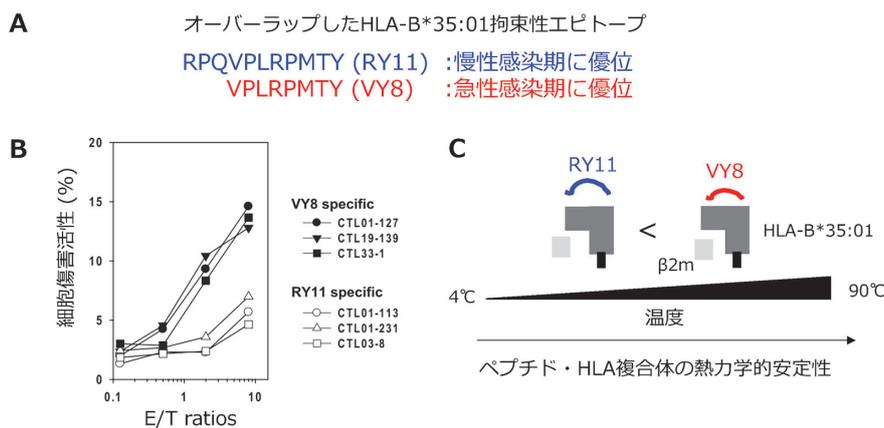


図 2 T 細胞の抗ウイルス活性とペプチド・HLA 複合体の熱力学的安定性
(A) C 末端がオーバーラップした HLA-B*35:01 拘束性の 2 つの抗原ペプチド、(B) HLA-B*35:01 拘束性 VY8 ならびに RY11 特異的 T 細胞の HIV 感染細胞に対する細胞傷害活性を示す。J Immunol 182 (9) : 5528-5536, 2009 を改変。(C) VY8 ならびに RY11・HLA-B*35:01 複合体タンパク質の熱力学的安定性。

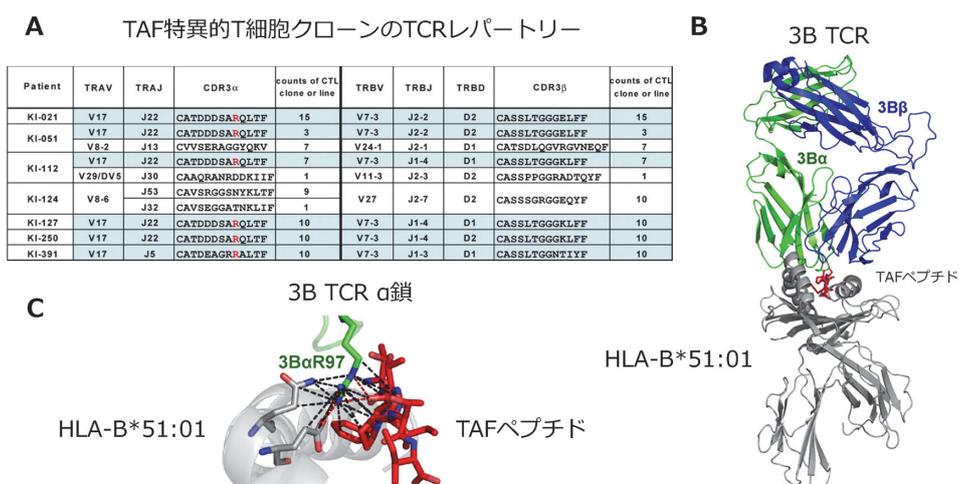


図 3 T細胞の抗ウイルス活性とペプチド・HLA複合体の熱力学的安定性
 (A) TAF特異的TCRのTCR配列。TCR α 鎖のCDR3 α 配列のR(アルギニン)が保存されている。
 (B) TAF特異的TCR(3B)とTAFTIPSI・HLA複合体の結晶構造を示す。(C) TRAV17の保存された97番目のR(アルギニン)がTAFペプチドとHLA-B*51:01との結合に重要な役割を果たしている(J Immunol 192(7):3428-3434, 2014を改変)。

的なT細胞は、*in vitro*においてHIV-1の複製を強力に制御することを明らかにした¹³⁾。そこで、抗ウイルス機能に優れたT細胞応答を規定する要因を明らかにするため、HLA-B*51:01拘束性のTAF特異的T細胞に着目し、TCRレパートリーについて解析を行った。その結果、複数のHLA-B*51:01陽性のHIV-1感染者において、TCR α 鎖がTRAV17-2ならびにTCR β 鎖がTRBV7-3で構成されている、共通したTCRが認められることを見出した(図3A)。またこれらのTCRは、HLA-B*51:01陽性のAIDS長期未発症者(KI-021ならびにKI-051)由来のTAF特異的T細胞からも同定された。以上から、HLA-B*51:01陽性のHIV感染者において、TRAV17-2⁺TRBV7-3⁺TCRを有するTAF特異的T細胞応答がHIV-1の制御に関わっていることが示唆された。このTRAV17-2⁺TRBV7-3⁺TCRのpHLAとの相互作用をさらに詳細に解明するため、可溶性TCRとpHLAを調製し、Cardiff大学(英国)のAndrew K. Sewell教授との国際共同研究により、三者の結晶構造解析を行った。その結果、TAF特異的なTCRの代表例である3B TCR-TAFペプチド/HLA-B*51:01複合体の共結晶を取得することに成功した(図3B)。TAFペプチドは8つのアミノ酸から成るHLAクラスI分子に提示される最小エピトープであるが、CD8陽性T細胞が認識するほとんどの抗原ペプチドは9アミノ酸で構成されている。今回明らかにした3B TCR-pHLAの結晶構造は、最小の長さである8-merペプチドを認識するヒト由来のTCR-pHLA複合体として最初の結晶構造でもあった。この結晶構造解析の結果から、3B TCRは、TAFペプチドとの結合よりも、TCRの変異領域にコー

ドされている相補性決定領域1(CDR1: Complementarity determining region 1)ならびにCDR2によって、HLA-B*51:01分子と多くの結合をすることが明らかになった。これは8-merのTAFペプチドがHLA-B*51:01上で特徴のない平坦な構造をしているため、TCRとの相互作用の際に、TCRとHLA分子との結合の距離が近くなったことによると考えられた。さらに、TCR α 鎖のTRAV17-2のCDR3 α 配列に共通して保存されていた97番目のアルギニン(R)が、TAFペプチドとHLA-B*51:01との相互作用に重要な役割を果たしていることが明らかになった(図3B, C)。以上より、本研究によって、AIDSの病態遅延と関連しているHLA-B*51:01陽性HIV感染者において、抗ウイルス機能に優れたTAF特異的T細胞応答に備わったTCR-pHLA複合体の構造的な特徴が明らかになった¹⁴⁾。

5. HIV/AIDS研究からのSARS-CoV-2に対するヒト細胞性免疫の研究への展開

2019年末に発生したSARS-CoV-2によるパンデミックによって、われわれの生活様式が一変した。このような状況の中で、筆者がこれまでにHIV/AIDS研究で培ってきた研究経験・技術をSARS-CoV-2に対するT細胞応答の研究に活かすことはできないかと考えた。しかしながら、パンデミック当初は本邦において感染者数が限られており、また医療機関において長期間の隔離が行われており、感染者由来の末梢血単核球(PBMCs)検体を得ることが非常に困難であった。そのような臨床でもたいへん過酷な状況の中、九州大学病院の米川晶子先生、下野信行先生ならびに

九州医療センターの南留美先生ならびに長崎洋司先生のご尽力により、第2波の頃から SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答の解析を少しずつスタートさせることができた。その研究の過程で、世界でも高頻度で、かつ、日本人の約6割が保有している HLA-A*24:02 に提示される免疫原性の高い SARS-CoV-2 スパイクタンパク質由来の抗原を同定することに成功した。ちょうどその頃、同じように HIV/AIDS 研究で切磋琢磨してきた、同年代の東京大学の佐藤佳先生、熊本大学の池田輝政先生、宮崎大学の齊藤暁先生、東海大学の中川草先生らとの共同研究を開始する機会に恵まれ、研究を大幅に加速することができた。これらを契機として、現在、佐藤佳先生が主宰する G2P-Japan コンソーシアム (The Genotype to Phenotype Japan) の発足へと繋がり、新型コロナウイルス研究に大きなインパクトを残し続けている。

6. SARS-CoV-2 変異株の CTL からの免疫逃避

2019 年末のパンデミック当初より SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答は重症度と相関することが示された^{15,16)}。このことから、SARS-CoV-2 に関しても他のウイルス感染症と同様に、T 細胞応答がウイルスの感染制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。われわれは、パンデミック初期の感染回復者由来の検体を用いて、日本人の約6割が保有している HLA-A*24:02 に提示される免疫原性の高い SARS-CoV-2 スパイクタンパク質由来の抗原 NF9/A24 (S₄₄₈₋₄₅₆: NYNYLYRLF) を同定することに成功した。たいへん興味深いことに、この NF9 の配列はスパイクタンパク質の Receptor binding Domain (RBD) に位置していた。RBD はヒト ACE2 (アンジオテンシン変換酵素 II, 新型コロナウイルスの受容体) との結合に重要で、かつ、中和抗体からの標的となる領域であり、SARS-CoV-2 変異株の間で非常に変異性の高い領域であった。そこで NF9 の抗原部位に変異がないか調べたところ、2021 年当時、カリフォルニア州で報告されたイブシロン株とインドで見つかったデルタ株において、NF9 抗原の 5 番目に L から R の変異 (L452R) を見出した (図 4A)。この変異は、後にオミクロン BA.5 や BQ.1 株にも認められており、変異株によって普遍的に選択される特徴的な変異の 1 つである。COVID-19 回復者から誘導した NF9/A24 特異的 T 細胞を用いて L452R を含む変異ペプチド NF9-5R (NYNYRYRLF) に対する T 細胞の認識を調べたところ、NF9/A24 特異的 T 細胞は NF9-5R ペプチドをまったく認識することができないことが明らかになった¹⁷⁾。それだけでなく、L452R 変異は、スパイクタンパク質と ACE2 との結合を高めることによって、細胞融合、感染性を高め、結果として、ウイルスの増殖能を高めるといったウイルス側にとって有利な変異であること

も明らかになった。つまり、L452R 変異はウイルスの感染性を高め、かつ、細胞性免疫から逃避する「宿主にとって好ましくない変異」の代表例であった。しかしながら、いぜんとして、1) 「すべての NF9/A24 特異的 T 細胞がどうして NF9 の 5 番目の R の変異を認識できないのか」、2) 「L452R を有する変異株に感染した回復者において、変異株特異的 T 細胞応答が誘導されるのか?」という研究課題についてはまだ明らかになっていない。その詳細な分子機序を明らかにするため、現在も T 細胞の交差反応性ならびに TCR-pHLA の構造的な側面から継続して研究を進めている。

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の T 細胞からの免疫逃避については、共同研究者でもある Cardiff 大学の Prof. Andrew K. Sewell らのグループによって、世界で高頻度な HLA の 1 つである HLA-A*02:01 に拘束される抗原特異的 T 細胞でも同様に起きていることが 2022 年に発表された¹⁸⁾。しかしながら、現在までのところ、HIV-1 感染症のように、T 細胞応答が選択圧として働き、COVID-19 患者の生体内でウイルス変異が選択されたという直接的な報告はない。HIV-1 は慢性感染症を引き起こす一方、SARS-CoV-2 は主に急性感染症を引き起こすウイルスであること、さらには、ウイルス複製当たりの変異獲得頻度などのウイルス側の違いによると推察される。また、CD8 陽性 T 細胞には、HLA-A アリルだけでなく、HLA-B ならびに HLA-C アリルがあることに加え、HLA クラス II 分子に提示されたペプチドを認識する CD4 陽性 T 細胞も存在する。さらに COVID-19 回復者では、スパイクタンパク質以外のウイルスタンパク質、特にヌクレオカプシドに対して強い T 細胞応答が起こることが報告されている^{16,19)}。これらの研究成果は、HIV-1 感染症における HIV-1 Gag タンパク質由来の抗原に対する T 細胞応答が HIV-1 の感染制御と相関する結果とも一致している^{3,20)}。これらを加味すると、現時点で、新型コロナウイルスの変異株で蓄積したスパイクもしくはその他のウイルスタンパク質の変異が、ワクチンならびに感染によって誘導される広範な T 細胞応答から完全に逃避することは考えにくい。しかしながら、その一方で、HIV-1 感染症における CTL に関する研究でも述べたように、すべての T 細胞の抗ウイルス機能は一様ではないことも考慮しなければならない。実際に HIV-1 感染症においても、上述したように、ある特定の抗原特異的 T 細胞応答がウイルス量の低下と相関することが知られており、この場合、HIV-1 がこれらの T 細胞応答から逃避する逃避変異を獲得することによって、HIV 感染者の病態に大きな影響を与える。これを SARS-CoV-2 研究に当てはめると、実際に、われわれのデータでも HLA-A*24:02 陽性の一部のワクチン接種者のうち、NF9/A24 特異的 T 細胞

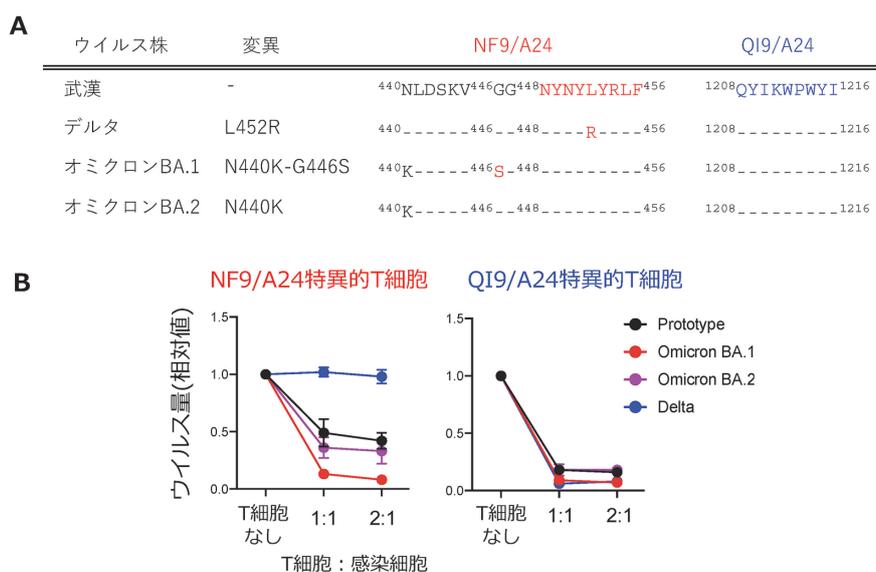


図 4 HLA-A*24:02 拘束性 T 細胞による変異株に対するウイルス複製阻害効果
NF9/A24 特異的 T 細胞はオミクロン BA.1 株に対して高い抗ウイルス活性を示した
(Nat Commun 13 : 5440, 2022 Fig. 4 を改変)。

の応答がスパイク領域でも顕著に高い T 細胞応答を示すという研究結果を得ている。もしこのようなドナーが L452R を有する変異株に感染した場合、NF9/A24 特異的 T 細胞応答が変わってどのような T 細胞応答が新たにドミナントな T 細胞応答として誘導されるのか？、感染後の病態と相関するか否か？など、今後も、HLA アリルと COVID-19 の病態との相関性に加え、ワクチンもしくはウイルス感染によって誘導された T 細胞が新たな変異株に対して応答可能なのかについて解析を継続して進めていく必要がある。これらの研究を継続して地道に積み重ねていくことが、将来起きるかもしれない新たなパンデミックに備える上で重要な基礎データとなると考えられる。

7. CTL の抗ウイルス活性を高める SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 G446 変異の同定

SARS-CoV-2 によるパンデミック以後、わずか 1 年余りで mRNA ワクチンが開発され、その迅速な普及によって新型コロナウイルスの感染防御ならびに重症化軽減などの著しい効果を発揮し、ウイルス感染症に対するワクチン研究に大きな進歩をもたらした。その一方で、SARS-CoV-2 も進化を続けており、オミクロン株をはじめとする懸念すべき変異株がワクチンもしくは感染によって誘導した中和抗体の認識から免疫逃避することが明らかになってきた²¹⁾。そこで、われわれは、mRNA ワクチンで誘導された T 細胞応答がさまざまな変異株に対して認識能を維持できるか否か明らかにするため、HLA-A*24:02 陽性の日本人ワク

チン接種者において優位に誘導されるスパイクタンパク質由来の抗原である NF9/A24 (S₄₄₈₋₄₅₆: NYNYLYRLF) と QI9/A24 (S₁₂₀₈₋₁₂₁₆: QYIKWPWYI) に対して特異性を持つ T 細胞応答に着目して研究を行った。われわれは、ウイルス感染細胞と T 細胞を共培養し、ウイルスの増殖抑制を指標とした T 細胞の抗ウイルス活性を評価する新たな実験系を樹立し、さまざまな変異株に対する抗ウイルス活性を評価した。その結果、NF9/A24 特異的 T 細胞は L452R 変異を持つデルタ株のウイルス複製をまったく抑制することができなかった (図 4B)。この結果は、NF9/A24 特異的 T 細胞が NF9-5R ペプチドをまったく認識できない研究結果と一致していた¹⁷⁾。また、たいへん興味深いことに、NF9/A24 特異的 T 細胞はオミクロン BA.1 株のみに対して顕著に強いウイルス増殖抑制能を示した (図 4B)。一方で、オミクロン BA.2 株ではプロトタイプと同等であった。変異株間で配列が保存されている QI9/A24 に特異的な T 細胞はどのウイルス株にも同等の抗ウイルス活性を示した。これまで SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の変異は免疫逃避と関係すると考えられてきたが、本研究では、逆に、新型コロナウイルス変異株の一部の変異は T 細胞の抗ウイルス活性を高める可能性があることを新たに発見した²²⁾。

次に、その分子メカニズムを調べるため、TCR 再構築系を用いてウイルス抗原変異に対する認識について詳細に調べたところ、オミクロン株 BA.1 株のみが有する「G446S 変異」(T 細胞抗原の N 末端近傍に位置する変異) が標的細胞の抗原提示能を増強することによって NF9 特異的 T

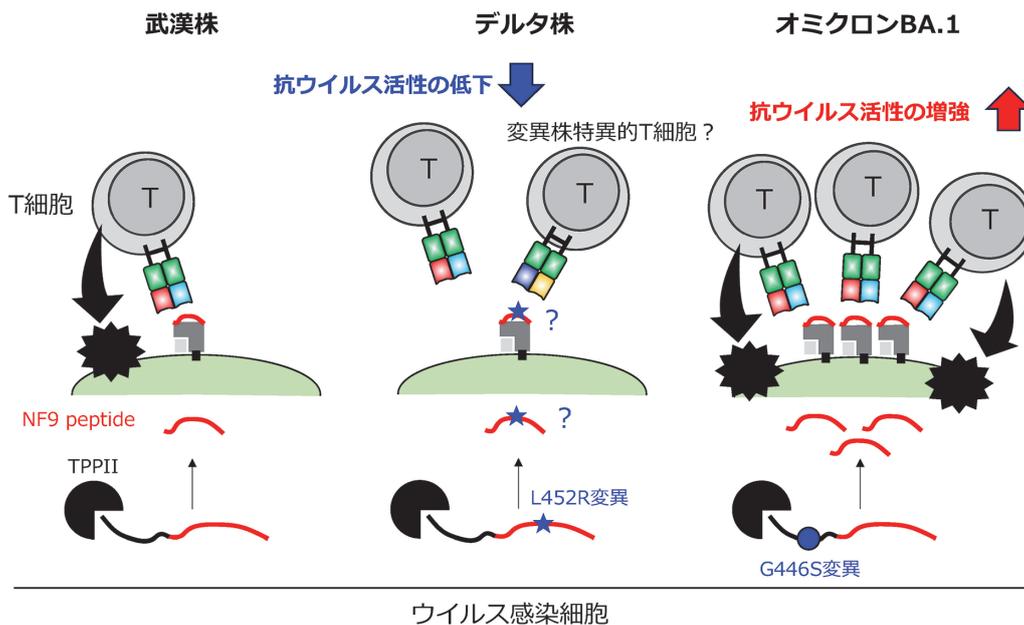


図 5 ウイルス変異による抗原提示能と T 細胞の抗ウイルス活性
オミクロン BA.1 株では抗原提示能の増強により T 細胞が高い抗ウイルス機能を示した。

細胞から認識されやすくなっていることを突き止めた (図 4A)。この発見のヒントは、これまでに蓄積されていた HIV/AIDS 研究から得た。HIV-1 は T 細胞エピトープ内に変異を獲得することによって、抗原ペプチドと HLA 分子との結合、ならびに TCR と pHLA との相互作用を低下させることにより、直接的に T 細胞の認識から逃れることが知られている²³⁾。しかしながら、T 細胞抗原内の HIV-1 変異だけでなく、その周辺領域に位置する HIV-1 変異についても、ウイルス感染細胞内でのウイルスタンパク質の分解や抗原のプロセッシングを変化させることで抗原の生成を低下させることにより、間接的に CTL からの認識を逃れる分子機序がすでに明らかになっている^{24,25)}。そこで、NF9/A24 の N 末端近傍に位置する G446S 変異が、逆に、抗原のプロセッシングの向上に関わっているのではないかと考えた。そこで、抗原のプロセッシングに関わるさまざまな酵素の阻害剤を用いた実験から、G446S という変異はペプチドの N 末端側の切断に重要な TPPII (Tripeptidyl peptidase II) によって効率的に切断を受けることで、細胞表面上における抗原量が上昇した結果、T 細胞の抗ウイルス活性が増強した可能性が示唆された (図 5)²²⁾。特筆すべきことに、一般的に行われているウイルスタンパク質由来のオーバーラップペプチドを使った T 細胞活性化試験においては、添加したペプチドが HLA 分子に直接結合してしまうことが考えられ、本研究で同定したウイルス感染細胞内で起こる抗原提示増強効果は再現できないと考えられる。このことから、ウイルスタンパク質由来のオーバーラップ

ペプチドに対する T 細胞応答の解析のように、T 細胞のウイルス抗原に対する全体像を明らかにするための定性的な解析に加えて、個々の抗原特異的 T 細胞の抗ウイルス活性を定量する解析も組み合わせることによって、定性的/定量的に変異株に対する T 細胞の抗ウイルス機能を評価する必要がある。また本研究成果は、G446S のように抗原提示能を高める変異をワクチン抗原として mRNA の配列にあらかじめ導入することで、抗原のプロセッシング/抗原提示の増強という観点から、抗ウイルス活性に優れた抗原特異的 T 細胞を合理的に誘導する新たなワクチンの開発にも貢献できると期待される。

8. おわりに

新型コロナウイルスという新たな病原体に対する細胞性免疫応答の理解には、これまでの HIV/AIDS に関する研究領域で長年培われていた経験や研究の積み重ねが大きく貢献していると実感している。特に、筆者の所属する熊本大学には、HTLV-1 の発見から現在の HTLV-1/HIV-1 に関する最新のヒトレトロウイルス研究に至るまで、多くの研究者の研究業績が蓄積しており、それらの基盤に支えられて、新型コロナウイルスに対する細胞性免疫の研究を遂行できたと考えている。このように、ウイルスの進化とともにヒト免疫がそれらに対してどのように応答するか研究を続けることは、今後、新たなパンデミックが起きた場合に大きな財産となることを再認識した。この歴史的な研究の繋がりを意識し、今度は、われわれが次世代のウイルス感染症

領域を担う研究者を育成し、ウイルス感染症に関する基礎研究を継続することで、新たに出現するかもしれない未知の病原体に対する研究体制の基盤を構築する必要がある。またこれまでの SARS-CoV-2 研究によって構築した研究者ネットワークを逆に HIV/AIDS 研究にも還元することによって、まったく新たな視点から HIV-1 感染症の根治に繋がる基礎研究を推進したい。現在、自然免疫と獲得免疫の中間を担っている「自然免疫型 T 細胞」という新たな観点から、HIV-1 感染細胞を感知する免疫サブセットの同定ならびにそれらを用いた HIV 感染者の免疫を正常化するための免疫療法の開発に向けた基礎研究を進めており、これまでの研究経験を活かした独自の視点から、HIV-1 感染症の根治に繋がる新たな免疫療法の開発を目指したい。

謝辞

第 24 回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞にあたり、ご指導ならびにご推薦いただいた熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターの上野貴将先生に心より感謝申し上げます。HIV-1 感染症に関する HLA-B*51:01 に関する研究に関しては、ご助言ならびにご協力いただいた、国立感染症研究所の久世望先生、熊本大学の滝口雅文先生にも感謝申し上げます。新型コロナウイルスに対する T 細胞応答の研究に関して、特に、パンデミック初期のたいへんな時期から臨床検体をご供与いただいた、九州大学の米川晶子先生、下野信行先生、九州医療センターの南留美先生、長崎洋司先生、都立駒込病院の遠矢嵩先生、関谷紀貴先生、熊本大学の中田浩智先生、京都大学の高折晃史先生、白川康太郎先生に感謝致します。また SARS-CoV-2 に対する T 細胞の研究にウイルス学の側面から多大な貢献をいただいた、東京大学の佐藤佳先生、熊本大学の池田輝政先生、宮崎大学の齊藤暁先生ならびに G2P-Japan のメンバーにも感謝申し上げます。最後に、本研究の遂行にあたり、いつも協力していただいた熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターの先生方ならびに感染免疫学分野のメンバー、さらには、家族にも深く感謝致します。

利益相反：この論文に関する開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, Reddy S, de Pierres C, Mncube Z, Mkhwanazi N, Bishop K, van der Stok M, Nair K, Khan N, Crawford H, Payne R, Leslie A, Prado J, Prendergast A, Frater J, McCarthy N, Brander C, Learn GH, Nickle D, Rousseau C, Coovadia H, Mullins JI, Heckerman D, Walker BD, Goulder P : CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13 : 46-53, 2007.
- 2) O'Brien SJ, Gao X, Carrington M : HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 7 : 379-381, 2001.
- 3) Chen H, Ndhlovu ZM, Liu D, Porter LC, Fang JW, Darko S, Brockman MA, Miura T, Brumme ZL, Schneidewind A, Piechocka-Trocha A, Cesa KT, Sela J, Cung TD, Toth I, Pereyra F, Yu XG, Douek DC, Kaufmann DE, Allen TM, Walker BD : TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV-1 infection. *Nat Immunol* 13 : 691-700, 2012.
- 4) Augusto DG, Murdolo LD, Chatzileontiadou DSM, Sabatino JJ, Jr., Yusufali T, Peyser ND, Butcher X, Kizer K, Guthrie K, Murray VW, Pae V, Sarvadhavabhatla S, Beltran F, Gill GS, Lynch KL, Yun C, Maguire CT, Peluso MJ, Hoh R, Henrich TJ, Deeks SG, Davidson M, Lu S, Goldberg SA, Kelly JD, Martin JN, Vierra-Green CA, Spellman SR, Langton DJ, Dewar-Oldis MJ, Smith C, Barnard PJ, Lee S, Marcus GM, Olgin JE, Pletcher MJ, Maier M, Gras S, Hollenbach JA : A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature* 620 : 128-136, 2023.
- 5) Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, Van Baarle D, Kostense S, Miedema F, McLaughlin M, Ehler L, Metcalf J, Liu S, Connors M : HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol* 3 : 1061-1068, 2002.
- 6) Saez-Cirion A, Lacabaratz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, Barre-Sinoussi F, Delfraissy JF, Sinet M, Pancino G, Venet A : Agence Nationale de Recherches sur le Sida EPHIVCSG: HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection *ex vivo* and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 6776-6781, 2007.
- 7) Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M : Cutting edge: epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J Immunol* 174 : 36-40, 2005.
- 8) Ueno T, Idegami Y, Motozono C, Oka S, Takiguchi M : Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs. *J Immunol* 178 : 5513-5523, 2007.
- 9) Ueno T, Motozono C, Dohki S, Mwimanzi P, Rauch S,

- Fackler OT, Oka S, Takiguchi M : CTL-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol* 180 : 1107–1116, 2008.
- 10) Motozono C, Yanaka S, Tsumoto K, Takiguchi M, Ueno T : Impact of intrinsic cooperative thermodynamics of peptide-MHC complexes on antiviral activity of HIV-specific CTL. *J Immunol* 182 : 5528–5536, 2009.
- 11) Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL : Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 2 : 405–411, 1996.
- 12) Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferoth KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klenerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJ : Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432 : 769–775, 2004.
- 13) Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P : Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458 : 641–645, 2009.
- 14) Motozono C, Kuse N, Sun X, Rizkallah PJ, Fuller A, Oka S, Cole DK, Sewell AK, Takiguchi M : Molecular basis of a dominant T cell response to an HIV reverse transcriptase 8-mer epitope presented by the protective allele HLA-B*51:01. *J Immunol* 192 : 3428–3434, 2014.
- 15) Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, Belanger S, Abbott RK, Kim C, Choi J, Kato Y, Crotty EG, Kim C, Rawlings SA, Mateus J, Tse LPV, Frazier A, Baric R, Peters B, Greenbaum J, Ollmann Saphire E, Smith DM, Sette A, Crotty S : Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell* 183 : 996–1012 e1019, 2020.
- 16) Peng Y, Felce SL, Dong D, Penkava F, Mentzer AJ, Yao X, Liu G, Yin Z, Chen JL, Lu Y, Wellington D, Wing PAC, Dominey-Foy DCC, Jin C, Wang W, Hamid MA, Fernandes RA, Wang B, Fries A, Zhuang X, Ashley N, Rostron T, Waugh C, Sopp P, Hublitz P, Beveridge R, Tan TK, Dold C, Kwok AJ, Rich-Griffin C, Dejnirattisa W, Liu C, Kurupati P, Nassiri I, Watson RA, Tong O, Taylor CA, Kumar Sharma P, Sun B, Curion F, Revale S, Garner LC, Jansen K, Ferreira RC, Attar M, Fry JW, Russell RA, Consortium C, Stauss HJ, James W, Townsend A, Ho LP, Klenerman P, Mongkolsapaya J, Srean GR, Dendrou C, Sansom SN, Bashford-Rogers R, Chain B, Smith GL, McKeating JA, Fairfax BP, Bowness P, McMichael AJ, Ogg G, Knight JC, Dong T : An immunodominant NP105-113-B*07:02 cytotoxic T cell response controls viral replication and is associated with less severe COVID-19 disease. *Nat Immunol* 23 : 50–61, 2022.
- 17) Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, Ngare I, Kimura I, Uriu K, Kosugi Y, Yue Y, Shimizu R, Ito J, Torii S, Yonekawa A, Shimono N, Nagasaki Y, Minami R, Toya T, Sekiya N, Fukuhara T, Matsuura Y, Schreiber G, Genotype to Phenotype Japan C, Ikeda T, Nakagawa S, Ueno T, Sato K : SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe* 29 : 1124–1136 e1111, 2021.
- 18) Dolton G, Rius C, Hasan MS, Wall A, Szomolay B, Behiry E, Whalley T, Southgate J, Fuller A, consortium C-GU, Morin T, Topley K, Tan LR, Goulder PJR, Spiller OB, Rizkallah PJ, Jones LC, Connor TR, Sewell AK : Emergence of immune escape at dominant SARS-CoV-2 killer T cell epitope. *Cell* 185 : 2936–2951 e2919, 2022.
- 19) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thu Hau TT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T : Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8(+) T cell responses. *Cell Rep Med* 3 : 100520, 2022.
- 20) Goulder PJ, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, Rosenberg ES, Nguyen T, Allen R, Trocha A, Altfeld M, He S, Bunce M, Funkhouser R, Pelton SI, Burchett SK, McIntosh K, Korber BT, Walker BD : Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 412 : 334–338, 2001.
- 21) Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, San JE, Cromer D, Scheepers C, Amoako DG, Karim F, Bernstein M, Lustig G, Archary D, Smith M, Ganga

- Y, Jule Z, Reedoy K, Hwa SH, Giandhari J, Blackburn JM, Gosnell BI, Abdool Karim SS, Hanekom W, Ngs SA, Team C-K, von Gottberg A, Bhiman JN, Lessells RJ, Moosa MS, Davenport MP, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A : Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 602 : 654–656, 2022.
- 22) Motozono C, Toyoda M, Tan TS, Hamana H, Goto Y, Aritsu Y, Miyashita Y, Oshiumi H, Nakamura K, Okada S, Udaka K, Kitamatsu M, Kishi H, Ueno T : The SARS-CoV-2 Omicron BA.1 spike G446S mutation potentiates antiviral T-cell recognition. *Nat Commun* 13 : 5440, 2022.
- 23) Goulder PJ, Watkins DI : HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4 : 630–640, 2004.
- 24) Milicic A, Price DA, Zimbwa P, Booth BL, Brown HL, Easterbrook PJ, Olsen K, Robinson N, Gileadi U, Sewell AK, Cerundolo V, Phillips RE : CD8+ T cell epitope-flanking mutations disrupt proteasomal processing of HIV-1 Nef. *J Immunol* 175 : 4618–4626, 2005.
- 25) Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, Takiguchi M, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, Ariyoshi K : Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78 : 1324–1332, 2004.