東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

# 新規選択的 CD8 陽性 T 細胞誘導 HIV ワクチンの粘膜感染防御効果

**１．発表者**：俣野　哲朗（東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当分野・教授（委嘱））

**２．発表のポイント：**

◆新規抗原を用いた CD8 陽性 T 細胞誘導 HIV ワクチン（注１）の経直腸粘膜感染防御効果を動物実験で明らかにしました。

◆多様性の高い表面蛋白抗原を用いない HIV ワクチンで、抗体によらない粘膜感染防御効果を初めて示しました。

◆多様性の高い HIV に対する有効なワクチンとして、実用化に向けた今後の進展が期待されます。

**３．発表概要**：

予防 HIV ワクチン開発は、国際的な重要課題です。これまでは、特に中和抗体誘導ワクチン開発が進められてきましたが、中和抗体の標的となる表面蛋白抗原は多様性が極めて高いため、多様性に富む HIV 株に対応できるワクチンの開発は困難で難航してきました。東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当分野の俣野哲朗教授（委嘱）らは、HIV の主標的となる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する新規抗原を設計し、動物実験で HIV 経直腸粘膜感染防御効果を明らかにしました（図１）。本研究成果は、多様性の高い表面蛋白抗原を用いない HIV ワクチンで初めて抗体非依存性の粘膜感染防御効果を示すものです。本研究の新規抗原設計を導入した HIV ワクチンは、多様性への交差性の高い有効なワクチンとして、実用化に向けた今後の進展が期待されます。

**４．発表内容**：

HIV 感染症の制圧は国際的重要課題であり、予防ワクチン開発が切望されています。感染拡大の抑制には、早期診断・治療促進が重要ですが、それだけでは不十分であり、有効性 50-70%のワクチンでも導入効果が期待しうることが試算されています。

HIV ワクチン開発においては、抗原導入のためのウイルスベクター等のデリバリープラットフォームの開発は進展してきましたが、抗原至適化が課題です。特に、多様性に富む HIV に対するワクチン抗原開発は、容易ではなく難航しています。中和抗体誘導は HIV ワクチン開発の重要戦略ですが、中和抗体標的となる表面蛋白抗原の多様性が極めて高いため、広域交差性中和抗体誘導を目指した研究が進められているものの、誘導法の確立には至っていません。

一方、T 細胞誘導ワクチン開発においても、抗原至適化が課題となっています。HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞は、HIV 感染の優先標的であることが知られていましたが、近年の研究で、ワクチンによる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導は、HIV 曝露後の感染増殖を増強してしまうことがわかってきました。

そこで、東京大学医科学研究所附属病院の俣野哲朗教授（委嘱）らは、HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する新規抗原を設計しました。本抗原は、CD4 陽性 T 細胞の標的至適エピトープが 12 アミノ酸以上のペプチドであるのに対し、

CD8 陽性 T 細胞の標的至適エピトープが 8-11 アミノ酸ペプチドであることに基づき設計された 11 アミノ酸ペプチド断片連結抗原です。動物実験で、この新規抗原発現ウイルスベクターワクチンの接種実験を行ったところ、HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導することが確認されました。

ベクターウイルス抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞は誘導されており、これがヘルパーとして機能的 HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導に貢献していることを示唆する結果も得られています。さらに、繰り返しの経直腸ウイルスチャレンジ実験（注２）を行ったところ、8 回のチャレンジに対して、ワクチン接種群の 2/3 で感染が防御され、統計学的にも有意な感染防御効果が示されました（図２）。特にワクチン誘導 Gag 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞が感染防御に寄与していることを示唆する結果も得られました。

HIV は粘膜上皮細胞には感染しませんが、トランスサイトーシス（注３）や粘膜損傷部位を介して粘膜バリアを通過し、粘膜下で CD4 陽性 T リンパ球等の標的細胞に感染して増殖すると考えられています。本研究で示された結果は、ワクチン誘導 CD8 陽性 T 細胞によって、粘膜下でウイルス増殖が抑えられ、感染成立阻止にいたることを示唆しています。本研究成果は、多様性の高い表面蛋白抗原を用いない HIV ワクチンで、初めて抗体非依存性の粘膜感染防御効果を示すものです。この抗原設計は、各種ウイルスベクターなどを含むワクチンシーズにも応用が可能です。本研究の新規抗原を導入した HIV ワクチンは、多様性への交差性の高い有効なワクチンとして、臨床試験有効性評価段階への進展も含めて今後の発展が期待されます。

**５．発表雑誌**：

雑誌名：Molecular Therapy
論文タイトル：Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8+ T cells but not CD4+ T cells
著者： Hiroshi Ishii, Kazutaka Terahara, Takushi Nomura, Midori Okazaki, Hiroyuki Yamamoto, Tsugumine Shu, Hiromi Sakawaki, Tomoyuki Miura, David I. Watkins, and Tetsuro Matano*
DOI：10.1016/j.ymthe.2022.02.023
URL：https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.02.023

**６．問い合わせ先**：

＜研究に関するお問い合わせ＞
東京大学医科学研究所附属病院　エイズワクチン開発担当分野
教授（委嘱）　俣野 哲朗（またの てつろう）
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/transreclink/section31.html

＜報道に関するお問い合わせ＞
東京大学医科学研究所　国際学術連携室（広報）
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html

**７．用語解説**：

（注１）CD8 陽性 T 細胞誘導 HIV ワクチン：

ウイルス感染に対するワクチンには、主にウイルスを標的としてウイルス感染を阻止する中和抗体を誘導するものが代表的ですが、さらにウイルス感染細胞を標的とする T 細胞を誘導するものがあります。T 細胞には、主に CD4 という分子を発現する CD4 陽性 T 細胞と、CD8 という分子を発現する CD8 陽性 T 細胞があります。後者はキラーT 細胞とも呼ばれ、ウイルス感染細胞を殺傷する機能があり、前者はヘルパーT 細胞とも呼ばれ、免疫反応の誘導を助ける機能があります。本研究は、HIV 感染細胞を標的とする CD8 陽性 T 細胞を誘導するワクチンの有効性を示すものです。

（注２）経直腸ウイルスチャレンジ実験：

HIV 性感染を反映する動物モデルで、ワクチンなどの感染防御効果の評価に用いられる代表的な実験系です。比較的低い容量のウイルスを直腸より接種することを、２週間毎に計８回繰り返し、大部分の非ワクチン群で感染成立する状況で、ワクチン群でどの程度の個体の感染が防御されるかを検証します。

（注３）トランスサイトーシス：

細胞に感染せずに、粘膜上皮側からウイルス粒子が取り込まれ、細胞内を通過して、粘膜下に通り抜ける機序のことです。

８．添付資料：

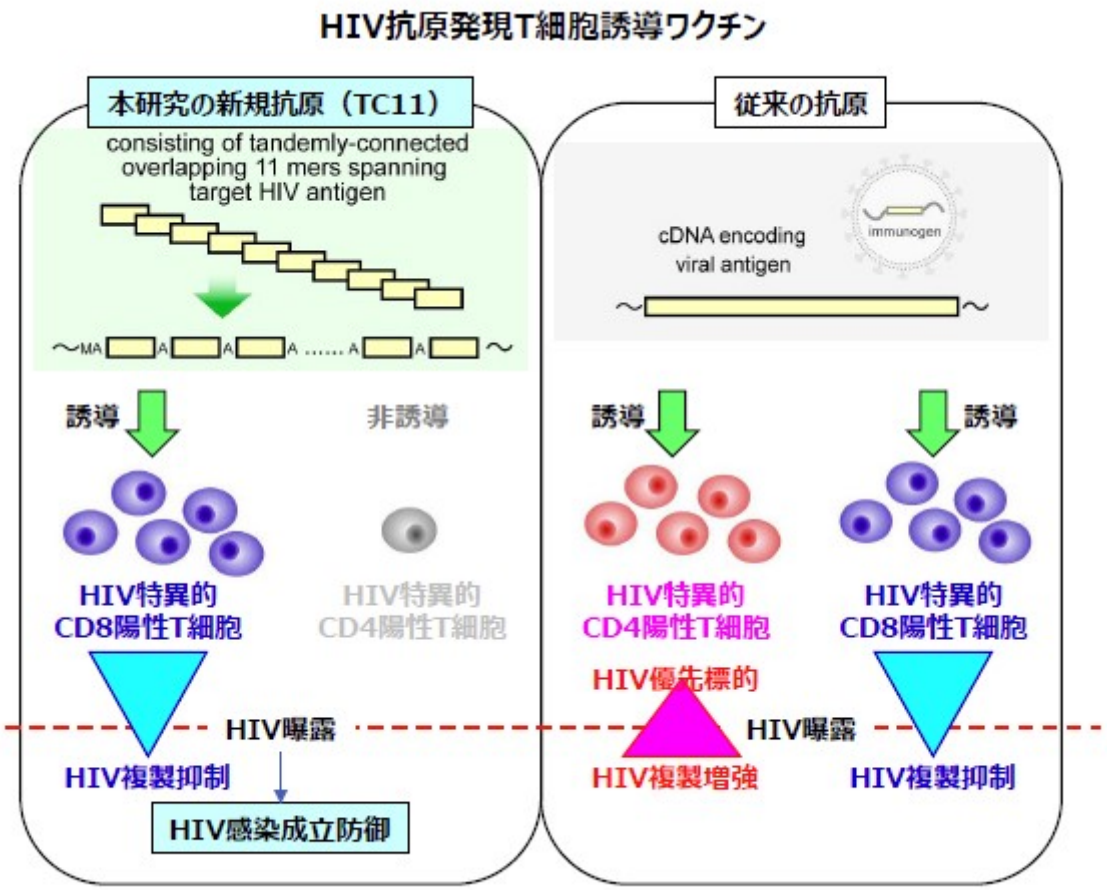


**図１　本研究の新規 HIV ワクチン抗原の有効性を示すシェーマ**

従来の T 細胞誘導 HIV ワクチンでは、HIV 複製抑制能を有する HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞だけではなく、HIV の優先標的で HIV 複製増強効果を有する HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導してしまいます。本研究の新規抗原は、後者を誘導せず前者のみを誘導するため、感染成立防御効果が示されました。

（Ishii et al, Mol Ther Graphic Abstract より改変）

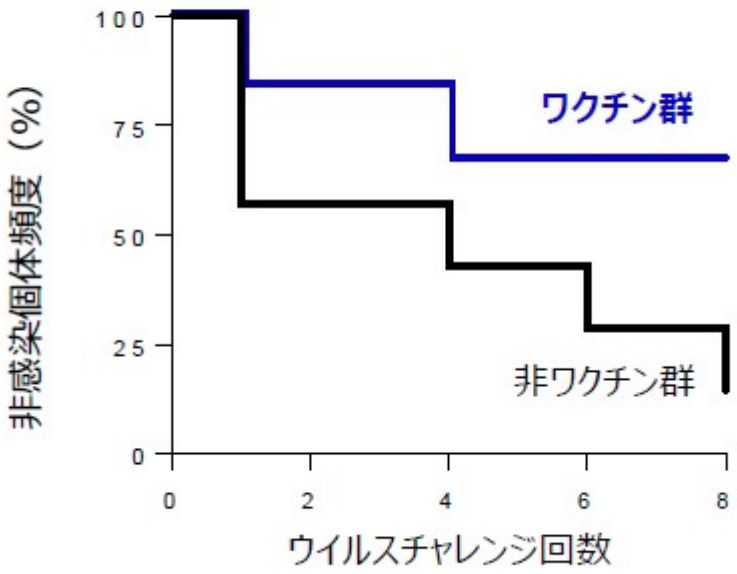


**図２　ワクチン接種群における感染防御効果**

経直腸ウイルス接種（チャレンジ）各回毎の非感染個体の頻度を示します。2 週間毎の計 8 回のチャレンジ後、非ワクチン接種群では 7 頭中 6 頭が感染しましたが、ワクチン接種群では 12 頭中 8 頭で感染が防御され、両群間で統計学的に有意な差が認められました。

（Ishii et al, Mol Ther 図 2B より改変）