

3. 国際共同研究

【採択時公表】

3- (1) 全体概要

本欄には、本事業を実施することにより、到達目標へどのように繋げていくのかを、2. に記載した実施体制等を含めて、全体的な概念を図等を使って分かりやすく示した上で、以下に続く3- (2) 研究目的及び到達目標、3- (3) 研究計画・方法の各項目について全体的な概要を簡潔にまとめて記述してください。(図と記述で1頁以内)
 なお、本欄(3- (1))は採択された場合、採択後本会HP等で公表される予定です。

〔研究目的及び到達目標〕

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染が引き起こす後天性免疫不全症候群(AIDS)は、医療技術や抗ウイルス薬の開発が進んでいるものの、根治する治療法は確立されていない。HIVはCD4陽性リンパ球に感染し、感染初期には細胞傷害性Tリンパ球(CTL)やNK細胞、ウイルス表面糖タンパク質Envに対する中和抗体による排除を受ける。しかし、増殖に伴ってEnv等の免疫エピトープに変異を蓄積し、免疫系の制御を奪う。他方、近縁のHIV-2感染は臨床症状も軽く、免疫系による制御が勝るため、ほとんどAIDSを発症しない。したがって、HIV-1とHIV-2の感染機構や免疫応答の比較は、細胞性・体液性免疫を統合する免疫応答機構の更なる理解とHIVの免疫逃避に打ち勝つワクチンや抗ウイルス薬の開発につながる。

申請者はこれまで、国際的な創薬人材を教育する目的でOxford大学医学部と大学院生等の相互派遣を独自に進めてきた。本プロジェクトは、これを研究レベルに発展させ、北大が有する創薬に向けた構造生物学・各種のスクリーニング法に、Oxford大の臨床遺伝学・次世代構造解析という異分野の先端技術を結集し、図に示すような研究体制でHIV感染機構の理解を多面的に進め、細胞性および体液性免疫を活性化するペプチドワクチンや薬物を開発する。同時に、各先端技術に精通した研究者を養成し、その交流を図ることで、免疫と感染の両面から俯瞰的な研究ができる国際ネットワークを構築し、北大をウイルス感染症に対する構造免疫学の創薬拠点にすることが目標である。

〔研究計画・方法〕

HIV表面抗原Envの立体構造解析

HIV-2のEnvについて、北大のX線結晶構造解析技術やOxford大の次世代電子顕微鏡技術を駆使して、CD4受容体や中和抗体との詳細な分子認識機構を解明する。これをHIV-1と比較することで、有効なワクチン抗原および中和抗体エピトープを合理的に設計する。

表面抗原Envの変異許容度の解明

宿主免疫逃避の主因であるHIVのEnvがタンパク質としての機能を維持するために許容できる変異を申請者らが開発中のスクリーニング

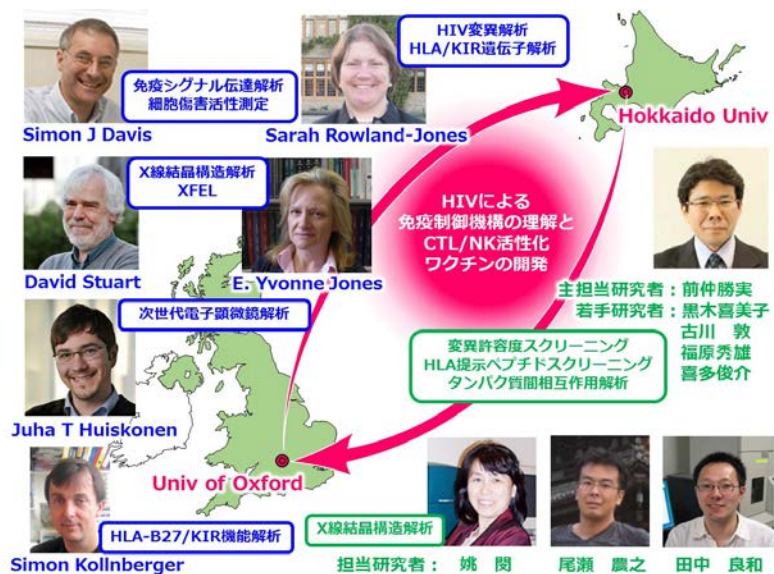
系で明らかにする。ウイルス増殖に必要な領域を同定し、患者由来のCTLおよびNKクローンとの免疫応答を解析することで、免疫逃避されにくいワクチンの開発を行う。

HLAクラスIを介するCTL免疫制御ペプチドワクチンの開発

HIV感染からAIDS発症に至る進行速度は、宿主の遺伝的背景に依存する。そのメカニズムを明らかにするため、申請者が確立したHIV由来CTL免疫制御ペプチドスクリーニングをHIV耐性アレルHLA-B27拘束性の既知ペプチドに対して実施し、有用なペプチドの機能を評価する。

HIVと宿主受容体との共進化を利用したペプチドワクチン開発

Oxford大が所有するHIVゲノムと宿主遺伝子多型の知見に基づき、HIVに蓄積されてきた変異がウイルスに必要なのか、あるいは宿主の免疫が制御した結果なのかをタンパク質およびイメージング技術を駆使した細胞レベルで解析し、宿主免疫に有利なCTLエピトープとTCR、ウイルスと共進化する宿主免疫分子のシグナル伝達機構を詳細に明らかにする。



※本ページは増やしません。

(平成27年度公募)