

Banyu Foundation Research Grant 2012—女性研究者支援—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野
氏 名	立川 愛
研究テーマ	HIV 感染症における新規免疫細胞療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

HIV 感染症は、多くの抗 HIV 薬の出現にもかかわらず、未だ治癒不可能な慢性感染症である。治癒を妨げているのは免疫監視機構から逃れた長期生存可能な HIV 潜伏感染細胞の存在である。本研究では、HIV 感染症の治癒を目指した新たな治療法として、HIV 感染者体内からの HIV 潜伏感染細胞除去を目的とした HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)による細胞免疫療法の開発に向けて、基礎的基盤を確立する。慢性期 HIV 感染者の免疫システムは「免疫老化」と呼ばれる状態に陥っており、T 細胞の増殖能や機能が低下し、HIV 特異的 CTL による抗 HIV 効果も減弱している。本研究では、人工多能性幹(iPS)細胞作製技術を用いて HIV 特異的 CTL を若返らせ、抗 HIV 効果の高い HIV 特異的 T 細胞を作製する。

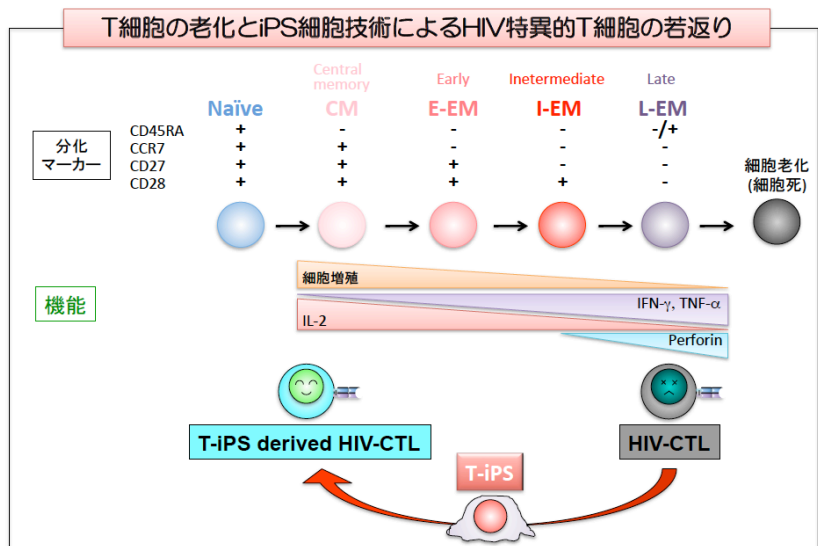
【研究手法】

HIV 感染者の末梢血単核球から HIV 特異的 CTL クローンを樹立し、センダイウイルスベクターを用いて山中因子を導入して初期化を行い、iPS 細胞(T-iPS)を樹立した。さらに試験管内で血液前駆細胞、T 細胞へと再分化させ、CD8 単独陽性 T 細胞を樹立した。樹立した T-iPS 由来 T 細胞について、抗原特異性、分化状態、サイトカイン産生能について解析を行い、その性質を明らかにした。

【研究成果】

HIV 感染者末梢血単核球から樹立した HIV 特異的 CTL クローン、T-iPS から再分化させた T 細胞は、いずれも同一の pHLA テトラマー陽性であり、iPS-再分化後も抗原特異性は維持されていることが明らかとなった。分化状態、機能について解析をおこなったところ、CTL クローンは高度に分化の進んだ後期メモリー細胞の表現型を有し、IL-2 産生能は見られなかったのに対して、T-iPS から再分化させた T 細胞の一部は、IL-2 産生能を保持しており、早期メモリー細胞と同様の表現型を示した。本結果は、iPS 細胞化したことにより、高度に分化が進み不可逆的な機能低下に陥っていた老化 T 細胞が、増殖能や IL-2 産生能を回復し、若返りを果たしたことを示唆している。免疫細胞療法を考慮する際、導入される細胞は感染者体内に長期間生存可能で、抗原刺激に応じて増殖し、持続的に抗 HIV 効果を発揮することが期待される。iPS 細胞化と T 細胞への再分化技術によってのみ可能な、抗原特異的 T 細胞の若返りは、HIV 感染症のみならず、細胞性免疫の疲弊が観察される癌に対しても、免疫細胞療法の可能性を広げるものである。

本研究は金子新博士(京都大学 iPS 細胞研究所)との共同研究である。



Banyu Foundation Research Grant 2012—女性研究者支援—
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	東京大学医科学研究所
氏	名	立川 愛

1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Gu L, <u>Kawana-Tachikawa A</u> , Shiino T, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Ishida T, Gao GF, Matsushita M, Sugiura W, Iwamoto A, Hosoya N. Development and Customization of a Color-Coded Microbeads-Based Assay for Drug Resistance in HIV-1 Reverse Transcriptase. <i>PLoS One</i> . 9:e109823, 2014.
2	Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, <u>Kawana-Tachikawa A</u> . Epigenetic repression of interleukin-2 expression in senescent CD4+ T cells during chronic human immunodeficiency virus type-1 infection. <i>J Infect Dis</i> . 211:28-39, 2015.
3	Han C, <u>Kawana-Tachikawa A</u> , Shimizu A, Zhu D, Nakamura H, Adachi E, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Gao GF, Sat Y, Yamagata A, Martin E, Fukai S, Brumme ZL, Iwamoto A. Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection. <i>Retrovirology</i> . 11:38, 2014.
4	<u>Kawana-Tachikawa A</u> , Llibre JM, Bravo I, Escrig R, Mothe B, Puig J, Puertas MC, Martinez-Picado J, Blanco J, Manzardo C, Miro JM, Iwamoto A, Pozniak AL, Gatell JM, Clotet B, Brander C; MARAVIBOOST investigators. Effect of Maraviroc Intensification on HIV-1-Specific T Cell Immunity in Recently HIV-1-Infected Individuals. <i>PLoS One</i> . 9:e87334, 2014.
5	Shimizu A, <u>Kawana-Tachikawa A</u> , Yamagata A, Han C, Zhu D, Sato Y, Nakamura H, Koibuchi T, Carlson J, Martin E, Brumme CJ, Shi Y, Gao GF, Brumme ZL, Fukai S, Iwamoto A. Structure of TCR and antigen complexes at an immunodominant CTL epitope in HIV-1 infection. <i>Sci Rep</i> . 3:3097, 2013
6	Teeranaipong P, Hosoya N, <u>Kawana-Tachikawa A</u> , Fujii T, Koibuchi T, Nakamura H, Koga M, Kondo N, Gao GF, Hoshino H, Matsuda Z, Iwamoto A. Development of a rapid cell-fusion-based phenotypic HIV-1 tropism assay. <i>J Int AIDS Soc</i> . 16:18723, 2013

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年12月	Nakayama-Hosoya K, Youngblood B, <u>Kawana-Tachikawa A.</u> Epigenetic regulation of interleukin-2 expression in senescent CD4+ T cells during chronic viral infection. 43th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology.
2	2014年11月	石坂彩、佐藤秀憲、立川(川名)愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉淵智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利:HIV-1 残存感染細胞の活性と免疫活性化の相関. 第62回日本ウイルス学会学術集会.
3	2014年11月	Kamori D, 村上知行、Hasan Z, Meribe S, Carlson J, Siarot L, 三浦聡之、立川(川名)愛、岩本愛吉、湯永博之、岡慎一、間陽子、上野貴将: Effects of natural variability of an immunodominant Vpr region on immunological footprints, clinical outcome and protein functions. 第62回日本ウイルス学会学術集会.
4	2014年9月	小野敏明、藤田由利子、立川(川名)愛、高橋聡、森尾友宏:臨床応用に向けた多ウイルス特異的 T 細胞培養法の確立とその特性解析. 第42回日本臨床免疫学会総会.
5	2014年7月	<u>Kawana-Tachikawa A.</u> Disruption of T cell immunity during chronic HIV-1 infection. The 21 st East Asia Joint Symposium on Biomedical Research.
6	2014年3月	Meribe SC, Hasan Z, Gatanaga H, Miura T, <u>Kawana-Tachikawa A.</u> , Iwamoto A, Oka S, Ueno T. Linkage between disease status and a naturally-arising mutation in functional region of HIV-1 Nef. 21th conference on retroviruses and opportunistic infections.
7	2013年11月	<u>Kawana-Tachikawa A.</u> Interaction between virus and host immune response during chronic HIV-1 infection. The 9 th China-Japan Laboratory Workshop: Pathogenesis, Gene regulation, and signal transduction.
8	2013年10月	Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Hosoya N, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, <u>Kawana-Tachikawa A.</u> Low IL-2 expression by epigenetic modification is associated with immunosenescence in HIV non-controllers. AIDS Vaccine 2013 Conference.
9	2013年11月	立川(川名)愛、韓忠勇、清水晃尚、細谷紀彰、中村仁美、古賀道子、鯉淵智彦、岩本愛吉. 重複する CTL エピトープ部位に生じた1アミノ酸変異によるエピトープの消滅と出現. 第61回日本ウイルス学会学術集会.
10	2013年11月	石坂彩、立川(川名)愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉淵智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷莊利. HIV-1 陽性者末梢血からの HIV-1 短鎖 RNA の検出および定量法の確立. 第27回日本エイズ学会学術集会.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等

1		
2		
3		
4		