

京都大学	博士（医学）	氏名	稲葉一寿
論文題目	Small intestine CD4 <sup>+</sup> cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load (低ウイルス量を示す SHIV-KS661 感染アカゲサルにおける CD4 <sup>+</sup> 細胞減少と腸病変)		
(論文内容の要旨)			
<p>SIV の外被蛋白遺伝子を HIV-1 のものと組み換えたキメラウイルスである SHIV-KS661 をアカゲサルへ経静脈接種すると、感染サルは高レベルのウイルス血症を示し (High Viral Load: HVL)、全身性の CD4<sup>+</sup>T 細胞の枯渇をウイルス接種後約 1 ヶ月で引き起こす。その後、高度のウイルス血症および CD4<sup>+</sup>T 細胞の枯渇が持続し、慢性の下痢により感染後 0.5~1.5 年で衰弱死する。一方、このウイルスを経直腸接種した場合、多くのサルでは感染初期に一過性のウイルス増殖がみられるものの、その後のウイルス血症レベルは有意に抑制され (Low Viral Load: LVL)、CD4<sup>+</sup>T 細胞の減少の程度も緩和され、臨床症状は示さない (Asymptomatic LVL)。ところが LVL サルでも慢性の下痢を引き起こし、感染後約 20 週で衰弱死する個体 (Symptomatic LVL: Sym LVL) が認められた。そこで、Sym LVL サルでは HVL サルと同様な腸病変が認められるのではないかという仮説を立てこれを検証した。</p> <p>血漿中ウイルス RNA 量および組織プロウイルス量は定量 PCR 法により測定した。血中 CD4<sup>+</sup>T 細胞はフローサイトメトリー法により測定した。リンパ組織と腸のウイルス感染細胞および免疫細胞マーカーは免疫組織化学染色を用いて解析した。腸の組織学的解析は HE 染色標本にて行った。</p> <p>Sym LVL サルおよび Asym LVL サルの組織プロウイルス量に差はなく、どちらも HVL サルより有意に低かった。ウイルス感染細胞 (Nef<sup>+</sup>) 細胞は HVL サルの組織でのみ検出され、LVL では検出されなかった。リンパ組織および腸の CD4<sup>+</sup>T 細胞数は非感染サルに比べて Symptomatic 群 (Sym LVL および HVL) では明らかに低かったが、非感染サルと Asym LVL サルに差は無かった。非感染サルに比べて感染サル全頭で空腸の絨毛萎縮が認められた。Asym LVL と比べて Symptomatic 群では Ki67<sup>+</sup>マクロファージが有意に多く認められた。</p> <p>Sym LVL サルでも腸の CD4<sup>+</sup>T 細胞の減少や Ki67<sup>+</sup>マクロファージの増加が認められたことから、HVL と同様の AIDS 様腸病変が存在することが明らかになった。この結果は、SHIV-KS661 感染アカゲサルではウイルス血症レベルに関わらず腸では病態が進行しうること示唆している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

HIV-1 感染症末期には原因不明の下痢が好発 (HIV enteropathy) する事が知られている。申請者はサル/ヒト免疫不全ウイルス (SHIV) /アカゲザルエイズモデルを用い、この病態を病理組織学的に解析した。SHIV KS661 株は静脈内接種により、感染サルに高力価のウイルス血症および全身性 CD4 陽性 T 細胞枯渇を誘導しエイズ様病態を引き起こす (HVL)。経直腸接種では大多数の個体が急性期のウイルス血症を検出限界以下に制御し臨床症状を呈さない (Asym LVL) が、その中に血中ウイルス量を制御したにも関わらず、下痢を呈し安楽死を要する個体 (Sym LVL) が認められた。組織学的検索により、非感染と比較し感染個体では空腸の絨毛が萎縮、更に下痢症を呈した HVL および Sym LVL では CD4<sup>+</sup>T 細胞の減少と粘膜固有層に Ki67 陽性マクロファージの集簇像が観察された。即ち、Sym LVL サルでは HVL と同様の腸病変が存在することを明らかにし、ウイルス血症を制御した個体においても消化管における病態が進行しうる事を示した。

以上の研究はサルエイズモデルを用いてウイルス血症を制御した個体においても消化管における病態が進行することを明らかにし、急性感染期における消化管への非可逆的な侵襲が感染個体の予後を規定する可能性を示唆したことから、HIV 感染症の病態解明に寄与するところが多い。

なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 2 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降