

京都大学	博士（医学）	氏 名	篠江 隆
論文題目	The pro-apoptotic human BH3-only peptide Harakiri is expressed in Cryptococcus-infected perivascular macrophages in HIV-1 encephalitis patients （細胞死誘導性ヒト BH3 ペプチド Harakiri が、HIV-1 脳炎患者脳にてクリプトコッカス感染を受けた血管周囲マクロファージに発現されている）		
（論文内容の要旨）			
ヒト Harakiri 蛋白(以下 Hrk)およびそのハツカネズミ相同蛋白 DP5 は、bcl-2 蛋白ファミリーに属する細胞死誘導性ヒト BH3 蛋白であり、リンパ系組織、脾臓、腎臓、肝臓、肺および脳における発現が確認されている。この発現分布を考慮すれば、Hrk および DP5 が中枢神経系疾患の病態機序に関与している可能性があり、実際に我々は、ヒト筋萎縮性側索硬化症患者の脊髄において、前角細胞における Hrk の発現および Hrk の bcl-2 とのヘテロ二量体形成を確認している。 ヒト後天性免疫不全ウイルス（以下 HIV-1）は、中枢神経系では主としてミクログリア/マクロファージを標的とする。ヒト後天性免疫不全症候群(以下 AIDS)における CD4 陽性 T 細胞の減少や神経細胞の脱落の病態と同様に、HIV-1 感染をきたしたマクロファージの処理にも細胞死が関与しているものと考えられる。このため本研究では、AIDS 患者脳組織における Hrk の発現について検討した。 Hrk に対する免疫反応は、限局した数カ所の部位の血管周囲マクロファージに陽性であった。これらの Hrk 免疫反応陽性マクロファージは、複数の小封入体を伴い、この封入体は Grocott methenamine 銀染色陽性であった。共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫二重染色法では、Hrk の発現はそれぞれ HIV-1 および Cryptococcus neoformans に対する免疫反応性と共存していた。さらに、<i>in-situ</i> ハイブリダイゼーション法によって Hrk のメッセンジャーRNA の発現が確認され、Hrk はマクロファージによる貪食物ではないことが確認された。 Hrk を含む細胞死誘導性 bcl-family 蛋白は、AIDS の病態における遅延型過敏反応およびマクロファージによる日和見感染の処理に関与している可能性がある。			

（論文審査の結果の要旨）			
申請者らは、Bcl-2 ファミリー蛋白の一員である細胞死誘導蛋白 Harakiri（以下 Hrk）の HIV-1 脳炎（以下 HIVE）患者剖検脳での発現を検討した。 過去に申請者らは、筋萎縮性側索硬化症患者の凍結脊髄検体を用いて、脊髄前角細胞での <i>harakiri</i> mRNA の発現と Hrk に対する免疫反応を確認している。 本研究にて、HIVE 患者剖検脳の血管周囲マクロファージ（以下 PVM）における Hrk 免疫反応が確認された。臨床情報よりいずれも <i>Cryptococcus neoformans</i>（以下 CN）感染合併例と判明し、共焦点レーザー顕微鏡による免疫二重染色にて Hrk 陽性 PVM での CN 貪食像が確認された。<i>in-situ</i> hybridization 法にて harakiri mRNA が PVM 細胞質に発現されていた。 上記結果より、HIVE の CN 貪食 PVM における細胞死誘導蛋白 Hrk の発現が示された。 CN 感染は、マクロファージによる貪食、および Th1CD4 陽性リンパ球による貪食マクロファージの活性化・Fas を介した細胞死誘導により制御される。後天性免疫不全症候群では CD4 陽性リンパ球による感染制御が不十分であり、本研究の結果は貪食 PVM が Hrk によって細胞死誘導する可能性を提示している。 以上の研究は HIV-1 感染における CN 貪食 PVM の応答の解明に貢献し、HIVE と日和見感染症の病態機序の解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 1 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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			