

氏 名	すずき はじめ 鈴 木 元
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2964 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学位論文題目	Intrathymic effect of acute pathogenic SHIV infection on T-lineage cells in newborn macaques (新生児ザルにおける急性経過をたどる強毒 SHIV 感染による胸腺内 T 細胞分化に対する影響の研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 杉 田 昌 彦 教 授 光 山 正 雄

論 文 内 容 の 要 旨

AIDS (後天性免疫不全症候群) は HIV-1 感染による CD4 陽性 T 細胞の減少を主とする免疫系の破壊により, 日和見感染症や日和見腫瘍を伴う症候群である。不治の病かと思われた AIDS も最近になり多剤併用療法 (HAART) の導入により HIV 感染者の予後は飛躍的に改善された。しかしながら HAART により血中ウイルス量がコントロールされたものの, 破壊された CD4 陽性細胞数が十分に回復してこない臨床例が多数報告されている。このことは HIV 感染により T 細胞の供給が障害されていることが考えられる。

胸腺は T 細胞の主要な産生場であるとともに, HIV の感染標的であることが知られているが, その詳細な解析にあたってヒトでは限界がある。従ってその感染病態動物モデルとして, HIV-1 と近縁であるサル免疫不全ウイルス (SIV), さらに SIV をベースとした HIV-1 遺伝子をもつキメラウイルス (SHIV) がマカク属のサルにエイズと同様な病態を示すことから盛んに利用されている。

これまで申請者等は, CD4 陽性 T 細胞減少機序を解明するために, SHIV 感染アカゲザルの感染初期に胸腺におけるウイルス量が多くその萎縮が著しいことから, その病態が急性 AIDS に類似していることを示した。本研究では, 強毒 SHIV の感染初期における全身のウイルス動態と, T 細胞の主要な供給源である胸腺の解析を行った。

強毒 SHIV を接種した新生児ザル, 若齢ザル, 高齢ザルの 3 群のサルを殺処分し, 全身の各臓器におけるウイルス量を比較したところ, 新生児ザルの胸腺でウイルス量が最も高かった。また胸腺と他のリンパ系組織とのウイルス量の差は新生児ザルで最も大きく, その差は加齢とともに小さくなった。このことから, 胸腺における T 細胞の産生がより活発に行われている新生児ザルにおいて, 胸腺がウイルスの主要な産生場であることが示された。続いて, 胸腺の加齢変化のまだない新生児ザルにおける強毒 SHIV の胸腺に対する病原性を検討した。病理組織学的にはウイルス感染後約 4 週のサルで著しい胸腺細胞の減少と組織の萎縮がみられたが上皮細胞は残存していた。ついで, 感染ザルから採取した最も未分化な胸腺細胞である CD3-CD4-CD8-細胞 (triple negative, TN) の CD4+CD8+細胞 (double positive, DP) への分化増殖能を, マウスの胎仔胸腺器官培養系 (FTOC) を用いて *ex vivo* で検討したところ, 非感染ザルに比べて分化障害がみられた。さらに, 感染ザルの TN が変化していた可能性を検討するために詳細な TN のポピュレーション解析をおこなったところ, 感染ザルにおいては CD2+TN のサブセットが減少していた。興味深いことに, 胸腺内に DP が十分残っている感染後 2 週のサルから採取した TN も, その分化能の障害とポピュレーションの変化がみられた。このことはウイルス感染による TN の分化障害が, 後に胸腺内の DP を減少させ, その結果として胸腺からの成熟 naïve T 細胞の供給を低下させる可能性を示唆している。

以上の結果より, 特に naïve T 細胞の供給を胸腺に強く依存している低年齢における HIV 感染による CD4 陽性細胞の減少には, ウイルスによる直接的・間接的破壊の他に胸腺における T 細胞の分化障害も関与していると結論づけた。

本研究の成果は, ヒトでは不可能な感染初期における全身臓器の検索をサルを用いることにより初めて明らかにされたも

のであり、今後の AIDS 治療の大きな課題の一つとされる「破壊された免疫の再構築」にあたって有用な知見と考えられる。

論文審査の結果の要旨

エイズの治療には現在、抗ウイルス剤がある程度、効を奏しているが、破壊された T 細胞免疫系をいかに再構築するかが今後の課題となっている。そこで T 細胞の供給源となっている胸腺に焦点をあてて、そこでのウイルス感染によって引き起こされる T 細胞の破壊と分化障害の機序を明らかにすることを目的とした。それにあたっては HIV が感染する動物モデル系がない為に、HIV とサル免疫不全ウイルス (SIV) とのキメラウイルス (SHIV) 感染サルモデル系を用いた。本研究では、CD4 陽性 T 細胞を急速に減少させる SHIV を接種した新生仔ザル、若令ザル、高令ザルを感染後、経時的に殺処分して得られた胸腺を解析した。特に T 細胞産生が活発な新生仔ザルの胸腺では、感染 4 週後で CD4T 細胞が著しく減少して組織の萎縮がみられた。またこの減少に伴ってその前駆細胞である CD4CD8 両陽性細胞も減少していた。そこでさらに未分化な CD3CD4CD8 共陰性細胞から CD4CD8 両陽性細胞に *ex vivo* で分化させるマウス胎仔器官培養系 (FTOC) を確立して、感染サルの胸腺を経時的に検索した。その結果、非感染サルに比べてその分化能の障害がみられた。このように CD4 陽性細胞の減少にはウイルスの直接・間接的破壊の他に CD4CD8 両陽性細胞への分化障害が関与していることが明らかになった。得られた知見は T 細胞免疫系の再構築を目指す治療戦略に有用と考えられる。

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18年2月6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。