

Title	CD8陽性T細胞およびケモカインのHIV-1増殖抑制効果
Author(s)	高, 明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/40027
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	高 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 13006 号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科病理系専攻
学位論文名	CD8陽性T細胞およびケモカインの HIV-1 増殖抑制効果
論文審査委員	(主査) 教授 栗村 敬 (副査) 教授 山西 弘一 教授 上田 重晴

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

HIV-1感染者のCD8陽性T細胞から産生される抗HIV活性因子として、RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-16といったケモカインの関与が報告されている。また、FusinあるいはCCケモカインレセプターがそれぞれT細胞トロピック HIV-1株あるいはマクロファージトロピック HIV-1株のセカンドレセプターであり、そのリガンドであるSDF-1あるいはCCケモカインがHIV-1株の複製を抑制することが明らかとなっている。CD8陽性T細胞抗HIV-1活性因子を解析することは、HIV-1感染者のAIDS発症を阻止する上で非常に重要である。本研究は、HIV-1感染者あるいは非感染者の末梢血単核細胞(PBMC)を使用し、HIV-1感染者のCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性におけるケモカインの役割とHIV-1のケモカイン感受性、細胞融合能およびEnv蛋白V3領域のアミノ酸配列との関連を検討することを目的とした。

【方法ならびに成績】

HIV-1感染者および非感染者のPBMCから、イムノマグネティックビーズを使用してCD8陽性T細胞を分離した。HIV-1感染者のCD8陽性T細胞除去PBMCに自己のCD8陽性T細胞、あるいはケモカイン(RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-16)を200ng/mlの濃度で加えて培養し、培養上清中に産生されるHIV-1 p17抗原量をELISAで経時的に測定し、HIV-1 p17抗原産生抑制率を計算した。CD8陽性T細胞を混合培養することにより高レベルの抗HIV-1活性(HIV-1 p17抗原産生抑制率が80%以上)がみられたのは、CDC II群の感染者では63%(5/8)で、CDC III群あるいはIV群の感染者では40%(4/10)であった。1例において、CD8陽性T細胞の抗HIV-1活性がCCケモカインに対する中和抗体により完全に中和された。RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-16は、それぞれ10/11, 8/11, 7/11, 2/8において高レベルの抗HIV-1活性(HIV-1 p17抗原産生抑制率が80%以上)を示した。また、MT-2細胞を使用して、HIV-1分離株の巨細胞融合能を検討したところ、巨細胞融合能のある(SI) HIV-1株はCCケモカインに対する感受性はなく、巨細胞融合能のない(NSI) HIV-1株は少なくとも1種類のCCケモカインに対して感受性を有していた。CD8陽性T細胞によりHIV-1 p17抗原産生が抑制されたが、3種類のCCケモカインによる抑制率は低い例があった。HIV-1のCCケモカインに対する感受性とHIV-1 Env蛋白のV3領域のアミノ酸配列との関連を検討した結果、CCケモカインに対する感受性が低いHIV-1分離株では、V3領域のアミノ酸のpositive chargeの増加と塩基性アミノ酸への置換がみられた。

【総括】

本研究では、CD8陽性T細胞とCCケモカインの抗HIV-1活性が対応している例が多くみられ、検討例が1例と少ないが、CCケモカインに対する中和抗体によってCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性が中和された例があり、CCケモカインがCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性の、少なくとも、一部を担っていることが示唆された。また、CCケモカインに対する感受性が低いHIV-1分離株があり、Env蛋白のV3領域のアミノ酸配列のpositive chargeの増加と塩基性アミノ酸への置換がみられ、特に18, 25, 32番目のアミノ酸の重要性が示唆された。これらのHIV-1株がM tropicおよびT tropic両方の性質を有するウイルス株なのか、あるいはM tropic HIV-1がCCR5以外のレセプターを利用しているのは明らかではない。CD8陽性T細胞の抗HIV-1活性は、CDCⅢ群あるいはIV群の感染者に比較して、CDCⅡ群の感染者においてより高率に認められたが、CDCⅢ群あるいはIV群の感染者においても高レベルの抗HIV-1活性がみられる例が存在した。3種類のCCケモカインの抗HIV-1活性を比較すると、MIP-1 α とMIP-1 β に比較して、RANTESが最も高率に抗HIV-1活性を示したが、その結果はHIV-1分離株のセカンドレセプターとしてのCCケモカインレセプター使用度に関連していると考えられる。さらに、CCケモカインが有効ではなかったHIV-1株の増殖がCD8陽性T細胞により抑制された例が存在し、CCケモカインとは異なる抗体HIV-1活性物質がCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性に関与している可能性が示唆された。今後、従来のHIV治療薬とは異なる作用機序をもつこれらの抗HIV-1活性物質の解析およびその応用を進めることにより、HIV-1感染者の体内HIV-1負荷を低下し、AIDS発症の阻止が可能となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究ではHIV-1感染者あるいは非感染者の末梢血単核細胞(PBMC)を使用し、HIV-1感染者のCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性におけるケモカインの役割とHIV-1のケモカイン感受性、細胞融合能およびEnv蛋白V3領域のアミノ酸配列との関連を調べた。

中和抗体を用いてCCケモカインがCD8陽性T細胞の抗HIV-1活性の、少なくとも、一部を担っていると考えられた。3種類のCCケモカインの抗HIV-1活性を比較すると、RANTESが最も高率に抗HIV-1活性を示した。CCケモカインに対する感受性が低いHIV-1分離株があり、その場合Env蛋白のV3領域のアミノ酸配列に塩基性アミノ酸への置換が見られ、特に11, 18, 25番目のアミノ酸の重要性が示唆された。CCケモカインが有効ではなかったHIV-1株の増殖がCD8陽性T細胞により抑制された例より、CCケモカインとは異なる抗HIV-1活性をもつCD8陽性T細胞由来の可溶性物質の存在が示唆された。

上記の研究結果は生体内に近い状態でHIV-1感染者のCD8陽性T細胞およびケモカインの抗HIV-1活性を明らかにし、生体内でのこれらの因子の抗HIV-1メカニズムの解明に重要な手がかりを与え、また、HIV-1の体内動態を理解する上で有益な情報をもたらすものであり、学位に十分価値あるものとみとめる。