The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40027
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【40】

氏　　名	高（こう）　明（めい）
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－1α，MIP－1β，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－1α，MIP－1β，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，CDCⅡ群の感染者では63％（5／8）で，CDCⅢ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－1α，MIP－1β，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－１αとMIP－１β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。