



Title	Differential susceptibility of resting CD4+ T lymphocytes to a T-tropic and a macrophage (M) - tropic human immunodeficiency virus type 1 is associated with their surface expression of CD38 molecules
Author(s)	堀越, 東子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42655
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら 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

氏 名	堀 越 東 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	Differential susceptibility of resting CD4 ⁺ T lymphocytes to a T-tropic and a macrophage (M) -tropic human immunodeficiency virus type 1 is associated with their surface expression of CD38 molecules (CD4 ⁺ /CD38 ⁺ と CD4 ⁺ /CD38 ⁻ T細胞サブセット間における T-tropic と M-tropic HIV-1 に対する感受性の違い)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 生田 和良 (副査) 教 授 山西 弘一 教 授 塩田 達雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

AIDS 病態進行にしたがって CD8⁺/CD38⁺とともに CD4⁺/CD38⁺ T細胞の割合が上昇することが知られている。これは、感染に伴う免疫系の異常な活性化と考えられてきたが、その詳細なメカニズム、病態進行に与える影響については不明である。一方、患者個体内においては感染による T細胞減少を補うため細胞の活発な補給が起きていると考えられ、よって未熟な細胞が多く存在すると予測できる。そこで、HIV-1 の標的細胞である CD4⁺ T細胞上の CD38発現が細胞の HIV-1 感受性に与える影響について検討するため、CD4⁺/CD38⁺と CD4⁺/CD38⁻分画のウイルス感受性について比較検討を行った。

【方法ならびに成績】

1. 健常人末梢血 CD4⁺ T細胞における CD38陽性率

活性化マーカー CD25、HLA-DR と共に CD38の末梢血 CD4⁺ T細胞における陽性率をフローサイトメトリー解析により検討した。その結果、CD25、HLA-DR の陽性率が 1-3%であるのに対し CD38の陽性率は 61%であり、他の活性化マーカーとは陽性率が大きく異なることが確認され、さらに CD38は CD4⁺ T細胞を大きく 2つの population にわけるマーカーであると考えられた。

2. CD38⁺と CD38⁻分画の表面抗原の比較

HIV-1 レセプター (CD4)、コレセプター (CXCR4、CCR5) の発現をフローサイトメトリー解析により比較検討した。その結果、CD4、CXCR4 発現に両分画で差は認められなかったが、CCR5 陽性細胞の割合は CD38⁻分画で高かった。さらに CD38⁺分画は CD45RA、CD62L 高発現であり、未熟な細胞群であると考えられた。

3. CD38⁺と CD38⁻分画のウイルス産生量の比較

それぞれの分画 1×10^6 に対し、Ba-L (M-tropic HIV-1) または LAI (T-tropic HIV-1) 300 ng を 37°C、1 時間吸着させ、PHA、IL-2 存在下で 3 日間、さらに IL-2 存在下で 8-9 日間培養を行い、上清中のウイルス量 (抗原検出 ELISA) を定量した。その結果、CCR5 発現の結果に一致して Ba-L 株は CD38⁻細胞分画で顕著な増殖を示した。しかし、CXCR4 発現は両分画に差異が認められなかったにもかかわらず LAI 株は CD38⁺細胞分画で顕著な増殖を示した。

4. CD45RA⁺ (naive) と CD45RA⁻ (memory) 分画のウイルス産生量の比較

naive と memory T 細胞分画間の HIV-1 産生量を比較した論文が数多く報告されている。そこで、CD45RA と CD45RO、CD38⁺/CD38⁻との対応関係をフローサイトメトリー解析により検討した。その結果、CD38⁺と CD45RA⁺分画、CD38⁺と CD45RO⁺分画がそれぞれ高い割合（約60～80%）で overlap することが明らかとなった。また、これまでの報告に一致して、CCR 5 の発現、Ba-L 産生量は memory 分画で高く、CXCR 4 の発現、LAI 産生量は両分画でほとんど差が認められなかった。

5. CD38抗体がウイルス産生に与える影響の検討

CD38抗体が細胞に幼若化刺激を誘導するとの報告がある。そこで、CD4⁺/CD45RO⁺ (naive) 細胞分画の LAI 産生量を CD38抗体存在下、非存在下で比較した。その結果、CD38抗体によるウイルス産生の亢進はほとんど認められず、CD38⁺分画の LAI 高産生能は CD38抗体による刺激が影響しているとは考えられなかった。

【総括】

以上の結果は、CD38⁺/—分画はCD45RA⁺/—分画と高い割合で overlap するものの、完全に一致する集団ではなく、かつ、T-tropic HIV-1 高産生細胞は CD38陽性で特徴づけられる幼弱な細胞分画であることを意味する。preliminary な解析により CD38⁺分画が IL-4 高産生の Th 2 type の細胞分画であり、さらに IL-4 が CD38⁺分画の LAI 産生を亢進することを明らかにしている。従って CD4⁺/CD38⁺ T 細胞は病態進行に伴う T-tropic HIV-1 の割合の増加、生体の免疫系の Th 2 過多への傾きに関与していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

AIDS 病態進行にしたがってウイルス負荷の上昇、CD4⁺ T 細胞数の減少、Th 1 から Th 2 へのシフト、HIV-1 トロピズムの Macrophage (M)-tropic から T-cell tropic へシフトすることが知られており、CD4⁺ T 細胞数の減少とともに幼弱 T 細胞の割合が上昇すると考えられる。また、CD38⁺ T 細胞の割合が上昇することも知られている。本研究は、CD4⁺ T 細胞中の CD38⁺と CD38⁻サブセットの HIV-1 感受性を検討したものである。

HIV-1 レセプター (CD 4)、コレセプター (CXCR 4、CCR 5) の発現をフローサイトメトリー解析により比較検討したところ、CD 4、CXCR 4 発現に両分画で差は認められなかったが、CCR 5 陽性細胞の割合は CD38⁺分画で高かった。さらに CD38⁺分画は CD45RA、CD62L 高発現であった。CD38⁺と CD38⁻分画のウイルス産生量を比較したところ、CCR 5 発現の結果に一致して M-tropic HIV-1 は CD38⁺細胞分画で顕著な増殖を示した。一方、CXCR 4 発現は両分画に差異が認められなかったにもかかわらず T-tropic HIV-1 は CD38⁺細胞分画で顕著な増殖を示し、その原因として、本分画の産生する Th 2 サイトカインがウイルス産生の亢進に関わっていると考えられた。

本研究は、幼弱な CD4⁺ T サブセットと考えられる CD4⁺CD38⁺サブセットが T-tropic HIV-1 に高感受性を示すことを明らかにし、AIDS 病態進行に付随する現象の機序を明らかにしたものであり、学位の授与に値すると考えられる。