

石毛 真行 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

HIV-1 感染動物モデルとしてのヒト化 NOD/SCID/JAK3^{null} マウスにおける CD4⁺ T 細胞の解析
(Characterization of CD4⁺ T cells developed in a humanized NOD/SCID/JAK3^{null} mice
for an HIV-1-infected animal model)

HIV-1 感染動物モデルとして、ヒト化マウスの有用性が示されているが、その妥当性は HIV-1 の感染の成立という定性的評価で行われてきた。ヒト化マウス作製時のガンマ線照射がヒト免疫細胞の分化に影響することが報告されているが、HIV-1 の感染性にどのように影響するのかについては検討されていない。申請者らは NOD/SCID/JAK3^{null} マウスにヒト臍帯血由来の造血幹細胞を移植した「ヒト化 NOJ マウス」における CD4⁺ T 細胞の性状を解析するとともに同マウスに実際にウイルスを感染させ、HIV-1 感染動物実験モデルとしての有用性を検討した。

「ヒト化 NOJ マウス」では、ガンマ線照射群は非照射群より高いキメリズムを示したが、寿命および体重は有意に減少した。CD4⁺ T 細胞の質的な特徴はガンマ線照射・非照射両群ともに類似しており、時間依存的に CCR5 陽性の活性化 memory T 細胞が優位となった。すなわち、移植後の時間経過に伴い CD4⁺ naïve T 細胞の減少、memory T 細胞の増加、HLA-DR 陽性細胞の増加および CCR5 陽性細胞の増加が認められた。CD4⁺ T 細胞を分離し β-lactamase 標識 CCR5 指向性 HIV-1 の in vitro での感染を解析したところ、central memory および effector memory T 細胞で高頻度に認められた。memory T 細胞が優勢である移植後 12 週以降の非照射群と、naïve T 細胞が優勢である移植後 10 週のガンマ線照射群の「ヒト化 NOJ マウス」に R5 HIV-1 を感染させたところ、前者において血中ウイルス量の顕著な増加が認められた。また、memory T 細胞の絶対数と血中ウイルス量は相関し、活性化 memory T 細胞が優勢を占める生体内環境が、ウイルス量の顕著な増加に寄与すると考えられた。

審査では、1) 移植された造血幹細胞の T 細胞への分化にかかわる MHC について、2) ガンマ線照射がキメリズムを増強する理由、3) T 細胞の活性化のメカニズムと異種移植 GVHD の可能性、4) 活性化を伴う homeostatic proliferation、5) HIV 膜融合試験、6) 感染モデルとして用いる場合の CD4⁺細胞以外の因子などに関して、様々な質疑がなされたが、申請者より概ね的確な回答がなされた。本研究は、ガンマ線照射や移植後の時間経過と CD4⁺ T 細胞の亜集団構成の変化を「ヒト化 NOJ マウス」において詳細に検討した研究であり、HIV-1 感染動物実験モデルの構築に寄与する研究として、学位に値する研究と評価された。

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下 修三