

学位論文抄録

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)

石 毛 真 行

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ先端研究者育成コース

指導教員

岡田 誠治 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ学Ⅲ

学位論文抄録

[目的] 本研究は、ヒト免疫不全ウイルスタイプ1 (HIV-1) 感染動物実験モデルとしてのヒト化 NOD/SCID/JAK3null (NOJ) マウスの妥当性を評価するため、高いキメリズムを示すガンマ線照射ヒト化 NOJ マウスと低いキメリズムを示す非照射ヒト化 NOJ マウスを使用し、ヒト免疫細胞の異なる再構築レベルが HIV-1 の標的となる CD4 陽性 T 細胞の分化に対してどのように影響するのか、また、CD4 陽性 T 細胞のどのような性状が HIV-1 の感染性に影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした。

[方法] 生後 2 日以内のガンマ線照射 (1Gy) を施した NOJ マウスあるいはガンマ線照射をしていない NOJ マウスにヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植し、移植後 8 週以降のヒト化 NOJ を実験に供した。ヒト化 NOJ マウスで再構築した CD4 陽性 T 細胞について、分化、活性化、CXCR4 および CCR5 の発現をフローサイトメトリーにより解析し、その性状を評価した。さらに、CCR5 指向性 (R5) HIV-1 を用いた感染実験を行い、血中ウイルス RNA 量と CD4 陽性 T 細胞数の経時的変動、ならびに CD4 陽性 T 細胞の各亜集団における感染細胞の分布について解析し、HIV-1 の感染性に対する評価を行った。

[結果] 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低下した。CD4 陽性 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、時間依存的に優占的集団構成が CCR5 の発現を伴った活性化メモリーへと変化した。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞が高頻度なガンマ線照射ヒト化 NOJ マウスとメモリー CD4 陽性 T 細胞が高頻度な非照射ヒト化 NOJ マウスに R5 HIV-1 を感染させた結果、非照射ヒト化 NOJ マウスでは感染後 1 週の血中ウイルス RNA 量は低レベルであったものの、ピーク値はガンマ線照射ヒト化 NOJ マウスよりも有意に高いレベルを示した。

[考察] ヒト化マウスにおいて CD4 陽性 T 細胞の性状が HIV-1 の感染性に影響を与えることから、生体内における HIV-1 の感染機構とその病因を正確に理解するためには、どのようなヒトを対象とするのかを明確にし、その生理状態に応じてヒト化マウスモデルを適切に使い分けることが重要であると考えられた。

[結語] ヒト化 NOJ マウスにおいて、CD4 陽性 T 細胞はガンマ線照射の有無によるキメリズムの違いに依存せず、時間経過に伴って活性化メモリーへと分化する。そして、個体レベルでの R5 HIV-1 の感染性に CD4 陽性 T 細胞の亜集団構成が大きく関与する。