

## 第1章. HIV-1 概説

ヒト免疫不全ウイルス I 型 (human immunodeficiency virus type I: HIV-1) は、逆転写酵素を持つ直径 100nm、RNA 約ゲノム 9,200 bp のレトロウイルスである。HIV-1 は一定量がヒト体内に侵入すると、数時間以内に全身に到達するが、主として糖タンパク CD4 を持つ細胞に感染し、複製、増殖を繰り返すようになる。ウイルスの増殖場所として最も大きな比重を占めるのは、リンパ系組織であり、その他には脳、精巣においても増殖が認められることもある。末梢血漿中の HIV-1 は流血中で複製増殖しているのではなく、リンパ系組織で産生されたものが流出した場合が殆どである。この血漿中ウイルス量 (plasma viral load: VL) の増加と末梢血中リンパ球サブセットのヘルパー (CD4+) T 細胞数の減少は、HIV-1 感染者の病期の進行を確認する重要な指標である。HIV-1 の感染初期には、発熱、リンパ節腫脹などを主訴とする急性期症状を経験する。この時期、殆どの感染者に、一過性の VL の急上昇、CD4+T 細胞の著減そして細胞傷害機能を持つ T 細胞 (CD8+T 細胞) の著増が認められる。その後 CD4+T 細胞数は、一時的に回復し、諸症状も沈静化し、病期は無症候期 (asymptomatic carrier phase: AC 期) と呼ばれる慢性感染期に入る。しかし、治療効果が期待できない場合には、AC 期に入ると再び CD4+T 細胞数が暫時減少するようになる。CD4+T 細胞数  $>500 /\mu\text{l}$  の場合は免疫系への侵襲は少ないとされるが、CD4+T 細胞数  $<200 /\mu\text{l}$  に低下した場合には、日和見感染症を起こしやすい深刻な病態となり、臨床症状の有無にかかわらず後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) と診断される。AC 期の VL には、個人差があるが、病期が進行すると、CD4+T 細胞数の低下とともに VL は再上昇する。未治療で経過した場合、多くの HIV-1 感

染者が数年から10年前後でAIDSを発症するが、極めて急激に感染増悪を示し死亡する症例や10年以上も無症候で推移する長期未発症者 (long-term non-progressor: LTNP) も存在する。これら発症時期較差の宿主側要因として、ケモカインレセプター遺伝子のプロモーター領域における多型や保有している HLA class I ハプロタイプと、HIV-1 病期の進行との関連が報告されている[1-3]。

3種類以上の抗 HIV 剤を組合せた強力な抗レトロウイルス併用療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) の導入により、多くの HIV-1 感染者において、CD4+T 細胞数の増加と VL の低下を認め、病状をコントロールすることが可能となった。HAART 開始当初に増加する CD4+T 細胞 (および CD8+T 細胞) は、リンパ節等に備蓄されていた末梢リンパ球が末梢血循環へ再配分されるもので、この時点では、抗原に暴露された経験をもつメモリー T 細胞が優位である。治療開始から36週ほど経過すると、抗原暴露経験のないナイーブ T 細胞の割合末梢血中に増加するようになる。即ち、治療開始から数ヶ月後に、ようやく新しく生成され、供給された細胞が優位な状態になると予測される[4-6]。

本研究は、HIV-1 感染症の病態と関連した免疫機能の変動を、細胞内サイトカイン測定法を用いて解析を試みたものである。細胞内サイトカイン測定法は、細胞をマイトゼンや抗原とともに培養し、活性化されてサイトカインを産生した細胞をフローサイトメリーなどで検出する測定系である。この測定系の最大の特徴は、培養後の細胞を抗サイトカイン抗体と抗表面抗原抗体により、二重染色することで、リンパ球サブセット毎のサイトカイン産生細胞割合の解析を可能にした点にある。サイトカインは、通常複数種の細胞により産生されるため、従来の培養上清に分泌されたサイトカインを ELISA により定量する方法では、リンパ球サブセット毎の影響を特定することは困難であった。しかし、この測定法により、免疫担当細胞の特徴的な機能を、その細胞が産生するサイトカインによりモニターすることが可能となった。しかも同法は、手技も簡便であり、且つ単一細胞による反応でさえ検出が可能であるため、反応性の低い抗原の免疫応答を検出する場合にも適している。

本研究は、細胞内サイトカイン測定法を用いて潜在するサイトカイン生成能力を強力に引き出す非特異刺激により誘導されたサイトカイン産生 T 細胞と、HIV-1 感染者の病期との関連を検討することから開始した。その結果、免疫不全が進行した HIV-1 感染者においては、インターロイキン 2 (interleukin-2: IL-2) 産生細胞の減少が認められた。そこで、次に、IL-2 を皮下注射により HIV-1 感染者へ投与することで、減少した IL-2 産生細胞の割合が回復し、HIV-1 病期の進行の制御が可能であるかを検討した。更に、同測定法の応用が、特異抗原に対して誘導される T 細胞の免疫応答の解析に有効かを検討する為、HIV-1 感染者に好発する日和見感染症であるサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 網膜炎既発者の免疫応答の個人差を、CMV 特異抗原を用いた解析を実施した。総じて本研究は、細胞内サイトカイン産生 T 細胞の検出により、HIV-1 感染者個別の免疫機能への認知を高め、その変化が臨床的に意義をもち、有効な診断指標となりうるかを検討したものである。