

第II章. 文献的考察

II-1; サイトカインにより分類される T 細胞サブセットと HIV-1 の病期の進行との関連

Mosmann らは、長期継代培養した CD4+T 細胞クローンから産生されるサイトカインのパターンを解析した結果、ヘルパー T 細胞は、インターフェロン γ (interferon gamma: IFN- γ), IL-2 などを産生し遅延型過敏症をもたらすヘルパー T 1 型細胞 (TH1) と、インターロイキン 4, インターロイキン 5 (Interleukin 4, Interleukin -5: IL-4, IL-5) など を産生し主に抗体産生を促すヘルパー T 2 型細胞 (TH2) の少なくとも 2 種類のサブセットに分類されることを報告した[7]。この分類法は、in vitro で長期間継代した T 細胞クローンだけに認められる現象ではなく、抗原非感作マウス T 細胞を、抗原とともに短期培養することでも観察される。またヒトにおいても、概ね同様に分類されることが明らかになってきている[7-9]。現在、TH1 は IFN- γ , IL-2 を、一方 TH2 は IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, transforming growth factor- β (TGF- β) を産生し、IL-3, granulocyte monocyte-colony stimulation factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF)- α は、TH1, TH2 両サブセットから産生されることが報告されているが[8-10]、ヒトに関しては、代表的なサイトカインである IFN- γ と IL-4をそれぞれ産生する細胞を TH1 および TH2 と呼称することが多い。

TH1/TH2 というサブセットを軸にした免疫応答の解析が精力的に進められた背景の1つには、それぞれの細胞が産生するサイトカインにより惹起される免疫応答を反映しており、それが感染症や自己免疫疾患の発症や防御と密接に関連することが挙げられる。即ち TH1 が産生する IFN- γ は、マクロファージ(macrophage: M ϕ) を活性化し、炎症性サイトカインの産生を促進する作用が知られており、これにより遅延過敏症を惹起する作用をもたらす[8]。また、抗原を認識した TH1 から放出される

IL-2, IFN- γ により細胞傷害性 T 前駆細胞は活性化し、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) へと分化し、パーフォリン、グランザイムおよび Fas リガンドなどの細胞傷害物質を放出して標的細胞を攻撃する。このことから TH1 は、CTL の誘導に関与しているとされている。一方、TH2 は、IL-4, IL-5, IL-6 の分泌を介して、B 細胞の増殖・分化を促し、IgG1, IgA, IgE クラスの抗体産生を誘導すると共に、好酸球の増殖・機能発現を調節している。また、TH2 は、寄生虫等の細胞外病原体に対する免疫応答にも関与している[8,10,11]。

結核菌や癩菌の感染から回復に関しても、ルーシュマニアの様な原虫感染症の感染防御に対しても、TH1 は優位に誘導されることで、宿主の生体防御の重要な因子となっている[8,12-14]。1990 年代はじめより、HIV-1 感染症の進行や AIDS の発症に関しても、TH-1 および TH-2 のバランスが多大な影響をもたらしているものとして注目されていた。1993 年、Clerici らは、病期の異なる HIV-1 感染者の末梢血単核球 (peripheral mononuclearcytes: PBMCs) を培養し、その上清中に分泌されたサイトカインにより、AC 期の初期や LTNP においては、TH1 タイプのサイトカインが優位に認められるが、病期の進行に伴い TH-2 サイトカイン優位に推移することを報告した[15,16]。この報告以降、HIV-1 病期の進行と産生サイトカインによる TH サブセットのシフトに関しては多くの報告がなされたが、一貫した見解は未だに得られていない。

II-2: HIV-1 の治療としての IL-2 投与

HAART によるウイルスの制圧に依存的だった抗 HIV-1 治療に、近年、サイトカイン (特に IL-2) 療法をはじめとする免疫学的療法の導入が推進されている[17,20-24,76-83]。リコンビナント IL-2 (recombinant IL-2: rIL-2) の皮下注射による投与により、CD4+T 細胞総数の回復とともに、病期の

進行により減少した IL-2 産生 CD4+T 細胞の数的な回復が期待されている。IL-2 産生細胞の機能の改善は、(HIV-1 をはじめ) 抗原特異的 CTL の効果的な誘導につながり、細胞性免疫の前駆因子としても極めて重要な要因である。

ヒト IL-2 は、133 のアミノ酸からなる分子量約 15 kDa の糖タンパクである。IL-2 遺伝子の発現は、IL-2 遺伝子上のエンハンサー領域に転写活性因子である NF-AT, NF-IL2- α , NF- κ B, AP-1 などが結合することに依存している。IL-2 は、主に T 細胞にて産生され、T 細胞や単球系細胞の増殖に作用する。また、CTL の活性化や分化の促進、ナチュラルキラー (natural killer: NK) 細胞、ラック (lymphocyte activated killer: LAK) 細胞の活性化および増殖を促し、T 細胞および NK 細胞からからの IFN- γ の産生を誘導する。

IL-2 レセプター (IL-2 receptor: IL2R) には、3 種類の膜タンパク α 鎖 (p55), β 鎖 (p75), γ 鎖 (p64) が存在する。ヒト細胞においては、これら異なる IL2R の組合せにより3種類の IL-2 親和性の異なるレセプターが発現している。低親和性レセプターは IL2R α で構成されており、単独ではシグナル伝達が不可能といわれている[18]。中親和性レセプターは IL2R $\beta\gamma$ から構成されており、主に休止期 (resting) T 細胞や NK 細胞に発現している[18,19]。IL2R $\alpha\beta\gamma$ の 3 種類を発現する場合は、高親和性レセプターとなり、その IL-2 親和性は、IL2R α のおよそ 1,000 倍、IL2R $\beta\gamma$ のおよそ 100 倍となる[18]。

IL-2 を HIV-1 感染者に投与する研究は、AIDS が全世界的に蔓延し始めた当初より数多くなされてきた。それらの多くに共通する見解は、間断的な IL-2 投与は、あらゆる病期の HIV-1 感染者に実質的な CD4+T 細胞数の増加をもたらす、しかも HAART を受けている患者においては、VL の上昇を伴わないとされている [20-24]。投与された IL-2 の生体内での作用機序は、明確に定義されていないが、前述の通り、T 細胞増殖の他に、NK 細胞の活性化と増殖にも関与しており、IL-2 療法施行者にほぼ必発する高熱、全身倦怠や疲労感などの系統化された症状は、これら活性化され

た T 細胞、NK 細胞または Mφ の分泌する、プロ炎症性サイトカイン (pro-inflammatory cytokine: TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) のによるものと考えられる。近年の IL-2 療法は、上述の通り HAART との併用が通例である。これは rIL-2 により新たに増殖した CD4+T 細胞に、HIV-1 が感染することを HAART により抑止するためである。この併用効果により、休止期 T 細胞や末梢リンパ組織に潜伏するウイルスも検出限界以下に抑制される[25]。

II-3: CMV に対する免疫反応

病期の進行した HIV-1 感染者において、頻発する日和見感染症の一つに、ヒトサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 関連疾患がある。CMV は、 β ヘルペス科に属する 230kbp の大きな DNA ウイルスであり、通常の免疫状態では初感染後、潜伏期のまま不顕性に終わることが多い。しかし、AIDS を始め、骨髄・臓器移植時など極端な免疫不全状態におかれると、CMV は再活性化され、網膜炎、肺炎、腸炎のような臨床症状を引き起こす。CMV 感染の制御には、以下のような異なる免疫システムの関連が報告されている。即ち、活性化された細胞傷害性 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) CD8+T 細胞は、CMV のマトリックスタンパクである pp65 上のエピトープに対する傷害作用をもつこと[26]、CMV のエンベロープの糖タンパクは、中和抗体より認識され中和されること[27]などである。更に、不顕性感染した健常人の生体には、CMV 遺伝子の発現を調整するタンパクの一種である immediate early 1 (IE1) に対する特異的な CD4+ T 細胞が存在しており、この IE1 特異的な CD4+T 細胞クローンとコンビナト IE1 を in vitro で培養すると、その上清中に TNF- α , IFN- γ の分泌を認めるとの報告もある[28,29]。これらを総括すると、CMV 抗原刺激により、抗原特異的 CD4+T 細胞が活性化され、サイトカインを分泌する。そして、そのサイトカインにより誘導される CTL や B 細胞 (および B 細胞の産生する抗体) によ

りCMVの再活性化は制御されているものと予測されている [26-30]。

現在のCMVの補助的な診断基準は、血中のCMV抗原や血球中のCMV DNAを測定する方法が主流である[31,68]。しかし、病期の進行したHIV-1感染者やAIDS患者において、血中のCMV抗原が上昇しても、抗原によるブースターが体内でかかることで、抗ウイルス免疫応答が誘導され疾患の発症を防御できる症例が少なからず存在する。同様に、CD4+T細胞数 $<30/\mu\text{l}$ でも発症しないAIDS患者や、逆にCD4+T細胞数 $>200/\mu\text{l}$ でCMV網膜炎を起こすHIV-1感染者も存在する。このような宿主側のCMV特異的な免疫状態の継続的なモニターを、CVM網膜炎の発症予測や、再発防止の為に抗CMV維持療法の中絶時期を判断する指標に加える必要がある。