

論文の内容の要旨

論文題目 慢性期の HIV 感染者で生じる免疫系の変化の研究

氏名 佐藤秀憲

ART 時代の HIV 感染者の問題の 1 つとして免疫系の持続的な活性化・老化が注目されている。本研究は、それらの分子的な機序を明らかにすることを目指して、HIV 感染者の臨床検体を用いて、特に T 細胞に注目して研究した。

第 1 部

HIV 感染者で認める T 細胞の異常の一部は、健常高齢者で観察されるものと類似しており、免疫老化と呼ばれる。免疫老化の分子的な機序は明らかでない。また、HIV 感染症との関わりで、共刺激分子 OX40 の知見は少ない。

本研究で、HIV 感染者における OX40 の意味について模索し、最終的に、HIV 感染者では本来は OX40 発現が低い CD8 陽性 Naive T 細胞で OX40 陽性頻度が高値となっていることが明らかとなった。また、その異常な OX40 発現と免疫老化のマーカーであるサブセット分布の異常は相関を示すことを見出した。

この結果は、CD8 陽性 Naive T 細胞における OX40 の異常発現は、免疫老化のマーカーである、あるいは、原因の一部であることを示唆している。

第 2 部

HIV 感染症において、細胞性免疫不全と共に、持続的に免疫系が活性化しており、非 AIDS 死亡や臓器障害に関連する。さらに、持続的な免疫活性化は有効な ART が導入された後も持続する。また、HIV 感染細胞にはウイルス転写が不完全な段階で停止した STs が存在することが知られ、転写因子との関連が研究されている。

本研究では、有効な ART によりウイルス量が検出限界以下となった HIV 感染者において、STs と T 細胞の持続的な免疫活性化のマーカーである CD8 陽性 T 細胞中の HLA-DR, CD38 共発現比率が相関を示すことを示した。また、ART 導入前の T 細胞の活性化レベルが高い患者では、ART を導入しても不完全なプロウイルスの転写が十分に抑制されないことを明らかにした。

この結果は、STs がウイルス学的、免疫学的な要素を包含した transcriptional activity のマーカーであり、また、ART 中の HIV 感染者の一部で HIV 複製が原因で T 細胞の持続的な活性化を来すことを示唆している。