

【目的】 HIV-1 をはじめとする宿主種特異性の高いヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) や Epstein-Barr virus (EBV) はマウス個体には感染できないため、動物モデルの開発が望まれている。超免疫不全マウス (NSG マウスなど) にヒトの臍帯血等由来の CD34 陽性造血幹細胞を移植してヒトの免疫系を構築したマウスを免疫系ヒト化マウス (CD34 マウス) と呼ぶ。ヒトの細胞がマウス内に生着することで、宿主種特異性の高いウイルスもヒト化マウスには感染することが可能となった。開発以降、宿主種特異性の高い病原体の研究に CD34 マウスが使用されてきたが、このマウスのヒト T 細胞はマウスの胸腺で教育されるため HLA 拘束性を持たず、また、細胞障害性 T 細胞 (CTL) の誘導などの獲得免疫が十分に惹起されない等の問題点が指摘されている。具体的に、最もヒト化マウスを用いた研究が進んでいる HIV-1 感染においては、持続感染期 (ウイルス学的セットポイントの維持) を達成できず、HIV-1 は個体内で増殖し続ける。これは、マウス個体内で細胞性免疫を中心とした獲得免疫が極めて弱いことを示唆する。従って、CD34 マウスはウイルスの病原性や感染病態の研究には不适当であり、現在のヒト化マウスは改良が必要とされ、強く望まれている。本研究では、ウイルスの代表として HIV-1 を用い、ウイルス感染後に獲得免疫を発動する免疫系ヒト化マウスの構築を目指した。

【方法】 我々は、NSG マウスへの CD133 陽性造血幹細胞の骨髓腔内移植 (IBMI 法) を行った。移植後 6~7 ヶ月目に HIV-1 NL4-3 株または NL-A4Y1 株を腹腔内感染させた。一週間ごとに採血を行い、血中 HIV-1 コピー数とヒト CD4 陽性細胞数を測定した。

【結果】 HIV-1 感染後の血中 HIV-1 コピー数を測定すると、感染 4 週目前後にピークが見られ、その後低下した。血中の CD4 陽性細胞数の著減 (10 個/ μ L 前後) に伴う HIV-1 コピー数の減少は、HIV-1 が増殖可能な CD4 陽性細胞の枯渇によるものと考えられる。一方で、HIV-1 コピー数の低下時に CD4 陽性細胞数が 100 個/ μ L 前後で推移する個体 (TK-001/M03、TK-001/M04) では、獲得免疫の発動により HIV-1 の増殖が抑えられたと考えられた。今後、このマウスの獲得免疫系 (特に CTL 活性) について評価を行う。

HIV-1 感染後の血中 HIV-1 コピー数とヒト CD4 数

