

部位のペプチドを免疫原としてワクチン接種した動物の T 細胞を移入することにより、FPM1-V1AX を接種した nu/nu の致死性リンパ腫増殖は回避された。Tax cDNA を含む DNA ワクチンによっても同様の抗腫瘍効果が認められた。これらのことから、Tax を標的とする T 細胞性免疫が HTLV-I 感染細胞増殖を生体内で抑制することが分かった。

ATL 患者では HTLV-I 特異的免疫低下が指摘されている。我々は、ラットを用いた別の実験系で、HTLV-I 感染条件が宿主の液性・細胞性免疫応答に影響し、ある条件下では免疫応答の極めて低い HTLV-I 持続感染が成立することを見いだしている。これは、ヒトにおいて抗腫瘍免疫能の低い集団が存在する理由の一部を説明するものである。上記ヌードラットを用いた一連の研究結果は、HTLV-I に対する免疫応答の低い個体では感染細胞集団の増殖制御が不十分であり、ワクチンによる細胞性免疫強化が発症予防的意義を持つ可能性を示している。本実験系は、現在のところ HTLV-I 腫瘍に対する抗腫瘍免疫効果を検定することのできる唯一のシステムとして、今後 ATL の予防治療方法の開発に有用である。

(2) ヒト末梢血単核球移植スキッドマウス(hu-PBL-SCID)を用いた HIV-1 感染モデルの確立と HIV-1 感染免疫応答の誘導

琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究センター
感染免疫学研究分野 田中 勇悦

SCID マウスにヒト PBMC を腹腔内(i.p.)移植し、ヒト T 細胞を生着させたキメラマウス、hu-PBL-SCID マウスに、HIV-1 感染をさせ HIV-1 の感染病態をシュミレーションする動物モデルを確立した。この系においてはマクロファージ指向性 HIV-1(R5 HIV-1)が増殖し、著明な CD4+T 細胞の枯渇をひき起こす。移植する PBMC から CD14+単球を除去すると R5 HIV-1 ウイルスの増殖が著明に低下する。これは、単球が R5 HIV-1 の初感染成立に重要な役割を果たすこと、つまり、このタイプのマクロファージ依存性を示唆している。一方、感染後期の患者で優位に分離される病原性の高い T 細胞株指向性 HIV-1 (X4 HIV-1) は、hu-PBL-SCID マウスでは増殖が非常に低い。その原因の一つはキメラマウス体内ではヒト CD4+T 細胞の CXCR4 の発現性が弱いことが判明した。CXCR4 の発現を促進するヒト IL-4 をマウスに投与することにより、X4 HIV-1 を増殖させることができた。一方、より少ない数の PBMC 移植で hu-PBL-SCID マウス作製を可能とし、また GVHD によるマウスの死亡を低減させる方法として、PBMC のマウス脾臓への直接移植を試みた。この方法を使うと、従来の 1000 万個 PBMC/マウス i.p.接種と比べ、300 万個 PBMC/マウス接種でも十分な T 細胞の生着がみられ、GVHD が回避できた。これらのマウスでは、i.p.接種した R5 HIV-1 が増殖した。このように、より少ない PBMC サンプルの移植によって同じドナー由来の PBMC をもつ同ロットの hu-PBL-SCID マウスを多数作製できることから、HIV-1 の病態解析や種々の抗ウイルス剤の評価が容易となった。

さらに、hu-PBL-SCID-spl マウスには、もう一つの利点があった。それは、脾臓内に限局したヒト PBMC を外来抗原で免疫することにより免疫応答を誘導できることある。HIV-1 に対する免疫応答をこのマウス個体で誘導できれば、HIV-1 潜伏感染モデルとしてのこの実験系の利用価値はさらに高まると考えられる。免疫応答を惹起する機能が高い抗原提示細胞である樹状細胞(DC)を *in vitro* で誘導成熟させ、外来抗原でパルス後、PBMC と同時に脾臓に移植することにより、ヒト型液性免疫応答との細胞性免疫応答が誘導された。不活化 HIV-1 パルス成熟 DC で免疫した hu-PBL-SCID マウスは、R5-HIV-1 感染に抵抗性を示した。これらのマウスにおける HIV-1 免疫による HIV-1 感染防御誘導は世界でも初めての観察であり、防御応答の誘導機構、免疫エフェクターの同定は、今後の検討課題である。