

学位論文抄録

ヒト末梢血単核細胞移植マウスモデルを用いた抗HIV-1療法の開発

(Human peripheral blood mononuclear cell-transplanted model mouse useful for development of a novel anti-HIV-1 therapy)

服部 真一郎

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ先端研究者育成コース

指導教員

岡田 誠治 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ学Ⅲ

学位論文抄録

【目的】 有効な抗 HIV-1 薬の開発により、HIV-1 感染症の治療は長足の進歩を遂げた。一方、治療の長期化に伴う、副作用や薬剤耐性株の出現が問題となっており、新たな薬剤や治療法の開発が求められている。本研究では、新規薬剤の評価に必要な HIV-1 感染の *in vivo* モデルとして、ヒト末梢血単核細胞 (huPBMC) 移植 NOD/SCID/Jak3^{-/-} (NOJ) マウス (huPBMC-NOJ) を樹立し、1) 新規 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) として開発された、4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) の抗ウイルス活性の評価を行うとともに、2) natural killer (NK) 細胞の HIV-1 感染における役割の解析や免疫療法開発を目標として、ヒト NK 細胞が高頻度に生着するマウスモデルの樹立を試みた。

【方法】 1) ヒト PBMC (10⁷ 個) を NOJ マウス (16-20 週齢) 腹腔内へと移植した。移植 5 日後に HIV-1_{JR-FL} を腹腔内へ接種した。その翌日から EFdA (0.5 mg/kg) を腹腔内へ 1 日 2 回 14 日間投与し、マウスの末梢血 (PBMC、血漿)、腹腔内細胞および脾臓細胞を回収し EFdA の抗 HIV-1 効果を解析した。2) マイトマイシン C (MMC) にて不活化した K562 細胞とヒト PBMC を 3 日間培養したものを NOJ マウス腹腔内へ移植した。その 2 週後にマウス末梢血、腹腔内および脾臓から細胞を回収しヒト CD3⁻CD56⁺ NK 細胞を同定した。

【結果】 1) EFdA 治療群ではコントロール群と比べ、血中ウイルス量は顕著に抑制され、CD4⁺ T 細胞数は高値を示した。被験マウスに重篤な副作用は認められず、EFdA は安全性が高く、強力な抗ウイルス活性を示す薬剤であることが示された。2) *in vitro* で MMC 処理 K562 細胞を用いて刺激した huPBMC を移植した NOJ (huNK-NOJ) マウスでは、コントロールの huPBMC-NOJ マウスに比べ、ヒト CD3⁻CD56⁺ NK 細胞の高い生着率および細胞数が確認された。ヒト CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞数には、両群で違いは認められなかったことから、NOJ マウス体内にてヒト NK 細胞が選択的に増殖したと考えられた。

【考察】 HIV-1 感染 huPBMC-NOJ マウスモデルを用いることで、新規 HIV-1 薬の前臨床評価が短期間で可能となる。また、huNK-NOJ マウスモデルは、HIV-1 感染を試みることで、HIV-1 感染初期におけるヒト NK 細胞の機能や役割の解明に応用可能と考える。

【結論】 HuPBMC-NOJ マウスを用いた HIV-1 感染モデルマウスは感染急性期の病態解析や新規薬剤の迅速な評価に供されることが示された。また、本 huNK-NOJ マウスは、抗 HIV-1 療法の開発および HIV-1 感染症における NK 細胞の機能や役割の解明のみならず、他の研究領域にも応用可能なモデルマウスとして、その有用性が期待される。