

服部 真一朗 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

有効な抗 HIV-1 薬の開発によって、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、ウイルスの薬剤耐性化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。申請者は、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。1) において、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)において、*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。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。

審査では、1) マウスモデルでの GVHD の問題、2) 移植されたリンパ球の活性化マーカーの推移、3) 移植された NK 細胞の機能とマウスの MHC の影響、4) 放射線照射量の根拠、5) 前臨床評価モデルとして用いた EFdA の濃度、6) マウスに生着した NK 細胞の増殖因子など、様々な質疑がなされたが、申請者から概ね適切な回答が得られた。本研究は、huPBMC-NOJ マウスの前臨床評価モデルとしての有用性を示したばかりでなく、NK 細胞の機能や役割の解明に応用可能な huNK-NOJ マウスを開発したものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下 修三