

学位論文抄録

HIV-1タンパク質Nefは抗炎症性2型マクロファージを選択的に活性化する
(HIV-1 protein Nef selectively activates anti-inflammatory M2-type
macrophages)

千原 隆

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

鈴 伸也 准教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ学IV

学位論文抄録

【目的】 これまでに、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) に由来する複数のタンパク質 (Tat、gp120及びNef) がマクロファージ (以下、MΦ) を活性化する事が報告されてきた。これはHIV-1感染が持続的な免疫活性化を誘導するという事実と一致しており、その一因である可能性も考えられる。一方で、そもそもMΦは機能的に2つの集団、つまり炎症性の1型、そして抗炎症性の2型に大別され、そのバランスが炎症や免疫系の制御に寄与する事も知られている。これら事実を踏まえ、HIV-1タンパク質がMΦを活性化する意義を更に明確にする為に、HIV-1タンパク質がこれら2つのMΦに対して、異なった作用を示すか比較解析を行った。

【方法】 炎症性 (以下、1型) 或いは抗炎症性 (以下、2型) MΦは既報に従い、健常人の末梢血中の単球をサイトカインGM-CSF或いはM-CSFで分化させて調製した。可溶性HIV-1タンパク質を添加・培養後、シグナル活性化及び表現型を生化学的 (Western blotting等)・免疫学的 (フローサイトメトリー、抗体アレイ等) 手法にて解析した。

【結果】 まず検討した3種のHIV-1タンパク質 (Tat、gp120及びNef) とも、1型よりも2型MΦにおいて強くMAPキナーゼ及びNF- κ B経路を活性化する事を見出した。中でもNefによる活性化が顕著であり、実際、シグナル活性化の解析結果と一致して、Nefは1型よりも2型MΦに早く取り込まれていた。変異体を用いた解析から、Nefが2型MΦを活性化するには、N末端の脂質修飾 (ミリスチル化) シグナルと中央部のプロリン残基に富む配列が重要である事も明らかとなった。一方、表現型の解析から、Nefが2型MΦからの炎症性サイトカイン・ケモカイン産生を増強する事が明らかとなった。更に、2型MΦの特徴であるCD163の発現及び貪食能もNefにより低下した。つまり、Nefが抗炎症性2型MΦを炎症性1型様の表現型を有するMΦに変化させる事を新たに見出した。

【考察及び結論】 多くの組織 MΦの分化はサイトカイン M-CSF に依存しており、一方、M-CSF が MΦを抗炎症性に維持する事が良く知られている。今回、HIV-1 タンパク質、特に Nef がこの抗炎症性 MΦに選択的に働き、更にはその表現型を炎症性にシフトさせる事を見出した。この結果は、HIV-1 感染が持続的な免疫活性化を誘導するという事実と一致しているだけでなく、効率的な誘導メカニズムを示唆する点で重要と考えられた。