

学生優秀発表賞受賞者：西畑哲弥 演題番号 184

## 樹状細胞による免疫不全ウイルスの感染拡大機序の検討

西畑 哲弥\*<sup>§</sup> 阪上 俊介\* 伊吹 謙太郎\*

### I. 研究概要

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすウイルスで感染後、急性期において患者の約50%が風邪様症状同様の38°C以上の発熱を呈する。同時期に腸管関連リンパ組織(GALT)でのウイルス増殖が顕著となり、このウイルス増殖の程度がその後の病態を左右すると考えられている。しかし、その詳細な機序はわかっていない。GALTにはエンドサイトーシスを介して細胞外の物質の取り込みや消化を行う一方で、抗原提示細胞でもある樹状細胞(DC)が数多く存在しており、その細胞表面にはDC-specific intracellular adhesion molecule grabbing non-integrin(DC-SIGN)分子を特異的に発現している。DC-SIGNはHIV/SIVの感染受容体の一つであり、主要な感染受容体であるCD4に比べより強固にウイルスと結合すると報告されていることから、DC-SIGN発現DCがGALTでのウイルス感染拡大の一翼を担っている可能性が考えられた。

そこで本研究では、サイトカイン処理によりDC-SIGNを高発現させたTHP-1細胞(DC様細胞)と強病原性サル免疫不全ウイルス(SIV)株であるSIVpbjを用いて感染急性期におけるウイルス感染拡大機序へのDCの関与について検討を行った。SIVpbjはアカゲザルに感染後14日以内に発熱、出血性下痢等の重篤な急性腸管症状を引き起こし死に至らしめることがわかっている。

DC様細胞にSIVpbjを曝露しDC-SIGNとウイルスを結合させた後、CD4陽性T細胞(MT-4細胞)との共培養を行うとMT-4細胞への感染が成立した。このことから、DC様細胞がCell-Cell TransmissionによりウイルスをCD4陽性T細胞に受け渡すということが考えられた。次に、DC様細胞上のDC-SIGNに結合したウイルスがどのような経路によりCell-Cell Transmissionされるのかを明らかにするために、DC様細胞内でのウイルス局在についてエンドサイトーシス経路に注目し検討を行った。DC様細胞にSIVpbjを曝露させたところDC-SIGNと初期エンドソームの共局在が増加していた。SIVpbjはリサイクリングエンドソームとの共局在が顕著となった。以上から、GALTではDC上のDC-SIGNとウイルスが結合するとエンドサイトーシスにより細胞内部に取り込まれ、感染性を保持した状態のウイルスがリサイクリングエンドソームを経由して細胞外に放出される。この放出されたウイルスがDC近隣に集まってきたCD4陽性T細胞へとCell-Cell Transmissionされると考えられた。SIVpbj感染急性期に見られる重篤な腸管症状は、GALTに存在するDCのCell-Cell Transmissionによる著しいウイルス増殖が原因となっている可能性が示唆された。

ウイルス感染急性期では高熱症状を示すことが多い。そこで次にSIVのDCによるCell-Cell Transmission能への高熱の影響について検討を行った。高熱時を想定した39.5°CにおいてSIVpbj

\*京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 <sup>§</sup>soulful0705@gmail.com

の DC による Cell-Cell Transmission 能は低下することがわかった。また、Cell-Free 感染においても高熱条件下では感染は低下していたことから、ウイルス感染急性期の腸管での著しいウイルス複製に発熱は負に関与している可能性が考えられた。

本研究により、HIV 感染急性期の GALT での著しいウイルス複製には、発熱による高温条件ではなく GALT に存在する DC のエンドサイトーシスによるウイルスの取り込みと再放出の機序がより重要であることが示唆された。

## II. 受賞の感想

この度は第 8 回日本臨床検査学教育学会学術大会において優秀発表賞を賜り、誠にありがとうございました。検査技術科学を学び、また日本の医療の発展に何かしらの形で貢献したいと思う身として、今回の賞をいただけたことを大変光栄に思います。私の研究発表はエイズウイルスの感染メ

カニズムの検討でしたので、検査技術科学に直接的には関係していないかもしれません。しかし、ウイルスの感染メカニズムの解明が検査技術科学的なアプローチと結びつくことで新たなウイルス感染の予防法や治療法の誕生に繋がる可能性があると考えており、完治が極めて困難とされる AIDS の治療・予防法確立にはそうした視点が重要であると感じます。今後も本学会を通して、検査技術科学と一見直接は結びつかない学問が交流し、さらなる医療の発展に寄与することを願ってやみません。

## III. 将来への抱負

現在は製薬メーカーで一般用医薬品の開発を行っています。学生時代に検査技術科学やウイルス学を学ぶことで培った医学的知識や考え方をベースに、人々の健康に本質的に貢献できる医薬品開発を体現していきたいと思っています。