

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 後藤裕子

ネコ免疫不全ウイルス (FIV) は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) と同様レトロウイルス科レンチウイルス属に分類され、感染ネコにヒトの HIV 感染症に類似したさまざまな免疫異常を引き起こすことが知られている。FIV 感染症による免疫異常にはウイルスの増殖とそれに伴うリンパ球減少症が深く関与していることが示唆されているが、両者の関連については未だ不明な点が多い。そこで本論文では、FIV 感染症におけるウイルス動態に焦点をあて、その病態との関連について検討を行った。

第1章では、FIV 自然感染ネコにおける血漿中ウイルス RNA 量の定量を行い、臨床病期および予後との関連について検討した。FIV 自然感染ネコ 33 頭において測定を行った結果、血漿中ウイルス RNA 量は、臨床病期の進行に伴い上昇しており、とくに AIDS 期のネコにおいて著しい高値を示した。また、血漿中ウイルス RNA 量によってこれら症例を2群に分けてそれぞれの生存期間を比較したところ、高ウイルス量群 ($\geq 10^6$ copies/ml) の生存期間は低ウイルス量群 ($< 10^6$ copies/ml) の生存期間よりも有意に短いことが示された。さらに、8 頭の症例について経時的に血漿中ウイルス RNA 量を測定し、その推移と臨床症状の変化との関連を検討した。血漿中ウイルス RNA 量は、臨床症状が変化しなかった個体においてはほぼ一定に保たれていたのに対し、臨床症状の進行が認められた個体においては症状の進行に伴って上昇することが示された。本章の結果から、血漿中ウイルス RNA 量は、臨床病期を診断する臨床マーカーとして有用であり、臨床症状の進行や予後を判断する上で重要な情報を提供するものと考えられた。

第2章では免疫不全において大きな役割を果たすリンパ球減少のメカニズムについて検討した。末梢血リンパ球のアポトーシス細胞率と増殖細胞率の測定を行ったところ、AC 期においてはリンパ球のアポトーシスとリンパ球の増殖はいずれも亢進していなかった。この両者が平衡を保っているために AC 期にはリンパ球の減少がほとんど認められないものと考えられた。一方、ARC 期においてはリンパ球の増殖は変化していなかったが、リンパ球のアポトーシスが亢進していることが示された。その結果、両者の平衡が保たれないためにリンパ球減少が進行するものと考えられた。さらに、末梢血リンパ球におけるアポトーシス細胞率および増殖細胞率と血漿中ウイルス RNA 量との関連を検討したところ、血漿中ウイルス RNA 量はアポトーシス細胞率と相関しなかったが、増殖細胞率と正の相関をしめした。これらの結果から、FIV 感染症におけるリンパ球動態はウイルス動態と関連して変動していることが示され、抗ウイルス薬治療によってウイルス量を減少させることによりリンパ球減少症を抑制できる可能性が示唆された。

第1章および第2章の結果から、ウイルス増殖の活性化は臨床症状や予後およびリンパ球動態と関連していることが示され、FIV 感染症においてウイルス増殖を抑制する治療法が臨床症状および予後の改善に有効である可能性が示唆された。そこで第3章では新規治療薬の開発を目的とした基礎的研究を行った。近年、ケモカインレセプターである CXCR4 が FIV のレセプ

ターとして機能していることが示され、さらにそのリガンドである SDF-1 が競合拮抗作用によって FIV の増殖を抑制することが報告された。しかし、炎症性ケモカインである SDF-1 を治療薬として生体内に投与することは困難である。本研究では、生理活性を持たない CXCR4 アンタゴニストである T22 およびその誘導体である T134、T140 の FIV 増殖抑制効果について検討した。T22、T134、T140 を添加した状態でネコ T リンパ系細胞株に FIV を感染させたところ、これら 3 つの CXCR4 アンタゴニストはいずれもウイルス増殖を抑制することが示された。この FIV 増殖抑制効果は日本に分布する主な FIV subtype である A, B, D のいずれに対しても認められた。いずれのウイルス株を用いた場合にも、3 つのアンタゴニストのなかでは T22 が最も高い FIV 増殖抑制効果を有していた。本章の結果から、T22 は日本において分離される FIV 株のほとんどに対して増殖抑制効果を有しているものと予想され、抗 FIV 治療薬として有望であると考えられた。また、CXCR4 は T 細胞指向性 HIV のコレセプターとして利用されていることから、T22 は HIV 感染症の新規治療薬としても有望と考えられ、その開発に向けてネコにおける FIV 感染症の系が有用な動物モデルとなり得るものと考えられた。

以上、FIV 感染症の病態についてそのウイルス動態の観点から一連の検討を行った本論文は、学問的に、また応用上価値ある論文であり、審査員一同は博士（獣医学）の学位論文に値するものと認めた。