

氏 名（本籍） よし おか まさる
吉 岡 勝

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2887 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 8 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 56 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Immune activation and HIV-1 expression in
lumbosacral dorsal root ganglia of patients
with AIDS.

（エイズ患者の腰仙髄後根神経節における免疫担
当細胞の活性化とヒト免疫不全ウイルス1型の発
現）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 糸 山 泰 人 教 授 近 藤 尚 武

教 授 菅 村 和 夫

論文内容要旨

研究目的

AIDS患者の約30%に下肢の感覚障害を主とする末梢神経障害が生じるが、その成因は不明である。一次感覚ニューロンの存在する後根神経節には、MHC抗原を発現するリンパ球、マクロファージ、衛星細胞が多数存在し、免疫系を介した感覚神経節細胞の障害がおきている可能性がある。

本研究では、AIDS患者の感覚性ニューロパチーの成因を解明する目的で、剖検でえられたAIDS患者の腰仙髄レベルの後根神経節において、組織における免疫賦活の指標となる抗原(MHC抗原、サイトカイン、マクロファージ抗原、リンパ球抗原)およびヒト免疫不全ウイルス1型(human immunodeficiency virus type 1: HIV-1)の発現を検索し、これらのどの因子が感覚神経細胞の脱落と関連するかを検討した。

研究方法

16名のAIDS患者(平均年齢43.1歳)から剖検時に採取した後根神経節(L4-S2)を対象とした。神経疾患以外の原因で急死した10例のHIV抗体陰性者から採取した後根神経節を対照として用いた。抗interleukin-6(IL-6)抗体、MHC class I、MHC class II抗体、マクロファージ抗体(KP-1)、リンパ球抗体(CD3、CD4、CD8)、ICAM-1抗体、LFA-1抗体で免疫染色を行い、単位面積当たりの陽性細胞数を計測した。HIV-1 RNAの検出は、35Sで標識したriboprobeによるin situ hybridization法によった。凍結組織からのHIV-1 DNAの検出はpolymerase chain reaction(PCR)法によった。

研究結果

(1)AIDS患者の後根神経節では、対照の後根神経節にくらべ、神経細胞脱落の指標であるNageotte結節数が有意に増加していた。

(2)In situ hybridizationによりHIV-1 RNAは16例中5例のAIDS患者の後根神経節で検出されたが、陽性細胞数はいずれも少数であった。

(3)PCR法により、凍結組織の得られた5例のAIDS患者中3例からHIV-1 DNAが検出された。

(4)IL-6抗原は、16例のAIDS患者中7例の後根神経節から検出されたが、対照の後根神経節では検出されなかった。二重免疫染色法により、IL-6を発現している細胞は血管内皮細胞と同

定された。

(5)CD8陽性リンパ球数、ICAM-1陽性の血管内皮細胞および単核細胞数は、AIDS患者の後根神経節において、対照に比べて有意に増加していた。

(6)AIDS患者の後根神経節において、Nageotte結節数の増加と、HIV-1 RNAおよびIL-6の発現の間に関連がみられた。

(7)以上の結果から、AIDS患者にしばしばみられる感覚性ニューロパチーは、HIV-1が神経細胞に直接感染した結果生じる細胞病理作用によるよりも、サイトカインの細胞毒性や、リンパ球マクロファージの細胞障害作用を介した間接的なメカニズムによる可能性が高いと結論された。

研究の意義、独創的な点

(1)AIDSにおいて末梢神経障害は頻度が高く重要な合併症であるが、その原因は不明である。AIDS患者に特徴的な末梢神経障害は感覚障害を主徴とするが、一次感覚ニューロンの存在する後根神経節は剖検時の採取が困難であり、AIDS患者を対象として系統的に検索した研究は極めて少ない。

(2)本研究は、一般組織学的、免疫組織化学的、分子生物学的方法を統合し、AIDS患者の末梢神経組織におけるウイルス学および免疫学的異常を多因子にわたり分析したものであり、類例がない。

(3)培養神経組織およびHIV-1脳症における従来の研究から、AIDS患者における神経障害の発症には、HIV-1の神経細胞における直接感染ではなく、活性化マクロファージなどを介した間接的な細胞障害作用が重要であることが指摘されていたが、本研究はそれを末梢神経において組織レベルで裏付けるものである。

審査結果の要旨

AIDS患者の約30%に下肢の感覚障害を主とする末梢神経障害が生じるが、その成因は不明である。一次感覚ニューロンの存在する後根神経節には、MHC抗原を発現するリンパ球、マクロファージ、衛星細胞が多数存在し、免疫系を介した感覚神経節細胞の障害がおきている可能性がある。

本研究では、AIDS患者の感覚性ニューロパチーの成因を解明する目的で、剖検でえられたAIDS患者の腰仙髄レベルの後根神経節において、組織における免疫賦活の指標となる抗原(MHC抗原、サイトカイン、マクロファージ抗原、リンパ球抗原)およびヒト免疫不全ウイルス1型(human immunodeficiency virus type 1: HIV-1)の発現を検索し、これらのどの因子が感覚神経細胞の脱落と関連するかを検討したものである。

16名のAIDS患者(平均年齢43.1歳)と神経疾患以外の原因で急死した10例のHIV抗体陰性者から剖検時に採取した後根神経節(L4-S2)を抗interleukin-6(IL-6)抗体、MHC class I、MHC class II抗体、マクロファージ抗体(KP-1)、リンパ球抗体(CD3、CD4、CD8)、ICAM-1抗体、LFA-1抗体で免疫染色を行い、単位面積当たりの陽性細胞数を計測した。HIV-1 RNAの検出は、35Sで標識したriboprobeによるin situ hybridization法によった。凍結組織からのHIV-1 DNAの検出はpolymerase chain reaction(PCR)法によった。

その結果AIDS患者の後根神経節では、対照の後根神経節にくらべ、神経細胞脱落の指標であるNageotte結節数が有意に増加し、HIV-1 RNAは16例中5例のAIDS患者の後根神経節で検出されたが、陽性細胞数はいずれも少数であった。IL-6抗原は、16例のAIDS患者中7例の後根神経節から検出され、IL-6を発現している細胞は血管内皮細胞と同定された。これらの結果から、AIDS患者にしばしばみられる感覚性ニューロパチーは、HIV-1が神経細胞に直接感染した結果生じる細胞病理作用によるよりも、サイトカインの細胞毒性や、リンパ球、マクロファージの細胞障害作用を介した間接的なメカニズムによる可能性が高いと結論された。

本研究はAIDSにおける末梢神経障害の原因をAIDS患者を対象として系統的に検索したものであり、その神経障害の発症には、HIV-1の神経細胞における直接感染ではなく、活性化マクロファージなどを介した間接的な細胞障害作用が重要であることを指摘したものであり、学位に値すべきものとする。