

すなわち、このウイルスは個体内で効率的に複製し、これによりウイルスに特徴的な病原性は再現される。一方、本来の感染宿主と同等の生体防御反応については、特に獲得免疫の多くは再現されるのは難しいというのが間違いない。それは、上述したように血液幹細胞移植によるヒト化マウスにおける胸腺T細胞の分化は、マウスの胸腺上皮細胞によるものと考えられるために、HIV-1特異的CD4+ T細胞ならびにCD8+ T細胞反応は検出されない。B細胞からの特異的IgG産生に至る獲得免疫反応についてもほとんど実証できていない。一方、上述したthy/liv SCID-huマウスに同一胎児からの骨髓細胞の移植によってヒト胸腺で造成されたTリンパ球が血液内を循環するBLTマウスでは、HIV-1抗原特異的なCD8+ T細胞としてヒトCTL細胞機能の誘導が証明されている⁽⁸⁾。しかしながら、その機能は、本来の感染者ではCTL誘導による感染細胞の排除が進むためにウイルス血症の低下が感染後1-3ヶ月後

にはみられるが、BLTマウスでも見つかっていない。図1の臨床的潜伏期である。これらのことより、③ウイルス感染個体と同様の生体防御反応の再現については、現状のヒト化マウスは到達していないと言える。

なお、筆者たちはこれまで、①ウイルス複製と②ウイルス病原性の評価モデルとして、HIV-1がコードする機能性タンパク質について、培養細胞による解析では説明が不可能な一連の解析研究をおこなってきた⁽⁹⁾。そのいくつかをあげると、*in vitro*の解析からHIV-1感染抑制タンパク質と知られているシチジン脱アミノ化酵素APOBEC3G (A3G), A3F, A3Hは生体内においてもウイルス感染に対してそれぞれ異なるDNA残基を脱アミノ化して抑制的に働くこと、一方この抑制機能からHIV-1は逃避するために自身のVifタンパク質の異なるアミノ酸部位を変化させてA3分子と結合しプロテアソーム依存的に破壊させること⁽⁹⁾やHIV-1感染を抑制

する膜タンパク質である tetherin の機能はHIV-1 Vpuタンパク質との結合により解除されること、HIV-1 Vprタンパク質のひとつの機能は制御性T細胞を細胞周期G2M停止によるアポトーシス誘導によって死滅させることとわかった⁽¹⁰⁾。

エイズ研究におけるヒト化マウスの将来性

このようにHIV-1感染ヒト化マウスはウイルス感染個体内における増殖モード、感染細胞種の特異性、細胞内あるいは自然免疫反応などのウイルス抑制反応の発動モードの解析系として優れている。もちろん、抗ウイルス剤や中和抗体の抗ウイルス活性の評価系としても利用され、貴重なデータを教えてくれている⁽¹¹⁾。一方、③の本来の宿主と同様の生体防御反応の再現には困難な点が多いことより、現状のヒト化マウスではワクチン開発への貢献は少ない。今のところ、B細胞からの特異的IgG産生反応、腸管組織からの免疫反応、正常なリンパ節構造、その他、中

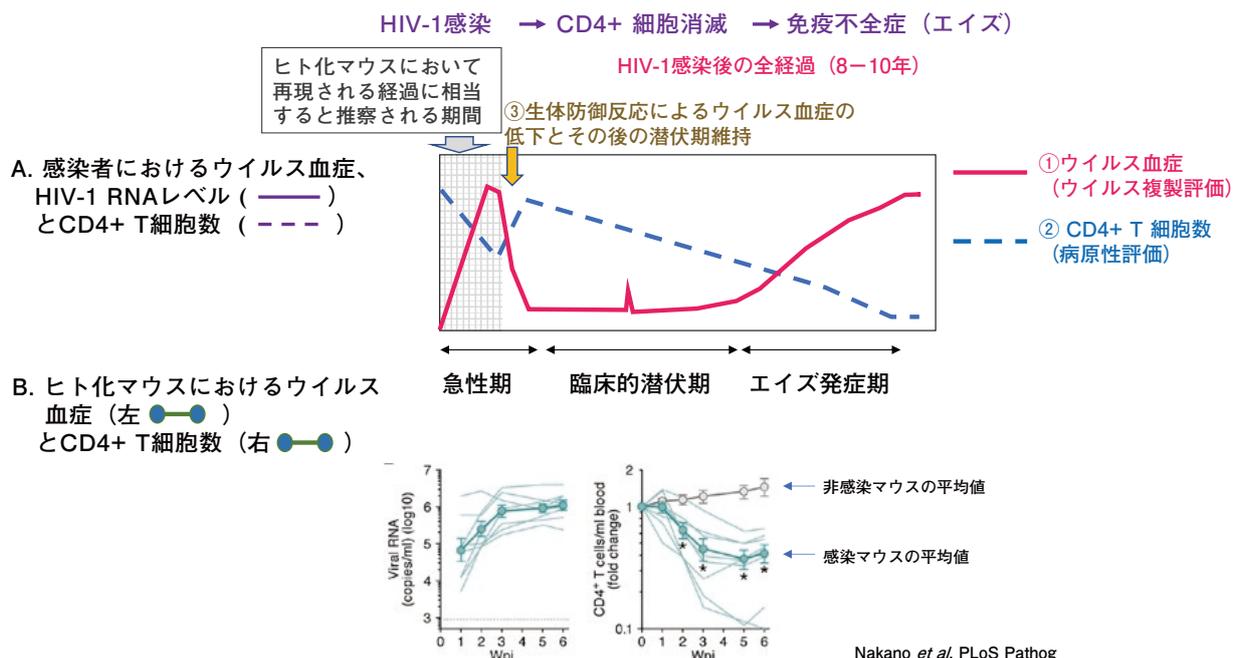


図1 HIV-1感染後の経過におけるウイルス増殖と病原性