

新たな血液細胞 fibrocytes: その起源と HIV 感染における意義

鈴 伸也

熊本大学エイズ学研究センター・国際先端医学研究拠点施設 鈴プロジェクト研究室

【研究の背景】

エイズは有効な薬剤で、ある程度コントロール出来る慢性感染症となってきたが、完全に感染者内から排除される（根治）までには至っていない。主原因は潜伏感染細胞の存在である。静止期 CD4+ T 細胞での潜伏感染は知られているが、その他にも存在する事は科学的に明らかとなっている。しかし、エイズ根治に向けてそれら細胞の同定は不可欠であるが、実体は未だ不明である。一方、近年、単球の一部のサブセットが fibrocytes と呼ばれる、マクロファージとは異なる細胞に分化する事が明らかとなってきた。これまでにエイズウイルス HIV と T 細胞及び単球・マクロファージとの相互作用は詳細に研究されてきたが、この新たな血液細胞 fibrocytes と HIV の関連については解析されていない。

【目的】

以上の背景を踏まえ、約20年前に初めて報告された血液細胞 fibrocytes が HIV に感染し、そしてそれらが潜伏感染細胞になり得るかを明らかにする事を試みた。同時に、その感染様式と細胞反応の他の HIV 標的細胞との相違点も解析した。

【方 法】

本研究では *in vitro* 及び *ex vivo* 解析を併行した。ヒト末梢単球から既報に従って分化 fibrocytes を調製し、HIV への感染性・その後の fibrocytes の表現型・機能を解析した。分化前 fibrocytes も同様に解析した。全解析で単球・マクロファージを比較対照とした。更に、HIV 慢性感染者（未治療及び治療後）の末梢血中 fibrocytes への HIV 感染の有無をプロウイルス解析で判定した。

【結 果】

先ず、fibrocytes が HIV に感染する事を初めて見出した。そしてそれが分化段階に関わらず再現される事も見出した。この結果は、単球は殆ど感染せず、マクロファージに分化した後に初めて感染するという事実と大きく異なるものであった。一方、マクロファージとは別の点でも感染様式が大きく異なっていた。つまり、fibrocytes は HIV に感受性が高い（良く感染する）にもかかわらず HIV の産生が極めて弱い事も見出した。そしてこの結果と一致して、感染 fibrocytes は感染マクロファージよりもはるかに長く生存した。これらは潜伏感染細胞の重要な特徴である事から、次に、実際に感染者 fibrocytes に HIV が検出されるかを解析した。先ず、*in vitro* の解析と一致して、未治療感染者（6症例）では単球よりも有意に高頻度で感染する事を初めて見出した。そして重要な事に、少数の症例ながら、治療後の感染者 fibrocytes にも HIV プロウイルスを検出した。同条件ではリンパ球及び単球では検出されなかった。これらの結果は、fibrocytes が潜伏感染細胞様の表現型を示すという、*in vitro* の結果と良く一致するだけでなく、潜伏感染 fibrocytes が体内で他の HIV 標的細胞と比べて決して少なくないという、新たな可能性を示唆した。

【考 察】

発見以来、fibrocytes についてはそのコラーゲン高産生という特徴から、損傷・炎症組織の修復や線維化の観点からの研究が主流であった。一方で、単球の一部のサブセットである事が近年、明らかとなってきており、感染症を含む他分野での研究が重要であろう。本研究では fibrocytes が HIV の新規標的細胞である事を明らかにした。そして、培養及び臨床検体を用いた解析から、この細胞が潜伏感染細胞の一つである可能性を見出してきた。これまでに末梢血中の CD34 陽性細胞に HIV が高頻度で感染している事が報告され、潜伏感染細胞の候補の一つと考えられてきたが、具体的にどの様な細胞集団なのかは不明であった。末梢 fibrocytes は単球画分に存在し、且つ CD34 陽性である事から、本研究の結果から、fibrocytes がこれまで未同定であった HIV 高感受性の CD34 陽性細胞である可能性が強く示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

エイズ根治に向けては潜伏感染(リザーバー)細胞の排除が大きな課題となっており、多大な努力がなされてきた。しかし、現状ではその排除法は未だ確立されておらず、そしてそもそもリザーバー細胞は何であり、何種類存在するのか、そして各細胞種が全体のリザーバープールで占める重要度も明確になっていないのが現状である。本研究で同定した HIV 標的細胞は単球の約数パーセントと絶対数は少ないものの、明らかに単球よりも HIV 高感受性であり、リザーバープールに一定程度の貢献が予想される。今後、末梢血だけでなく組織中の fibrocytes を解析する事で、その可能性が明らかになると期待される。

【参考・引用文献】

Hashimoto M, Nasser H, Bhuyan F, Kuse N, Satou Y, Harada S, Yoshimura K, Sakuragi J, Monde K, Maeda Y, Welbourn S, Strebler K, Abd El-Wahab EW, Miyazaki M, Hattori S, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Oka S, Takiguchi M, Suzu S. Fibrocytes differ from macrophages but can be infected with HIV-1. The Journal of Immunology 195: 4341-4350, 2015