

図5. 粘膜組織におけるウイルス感染細胞排除に関わる細胞群の検討

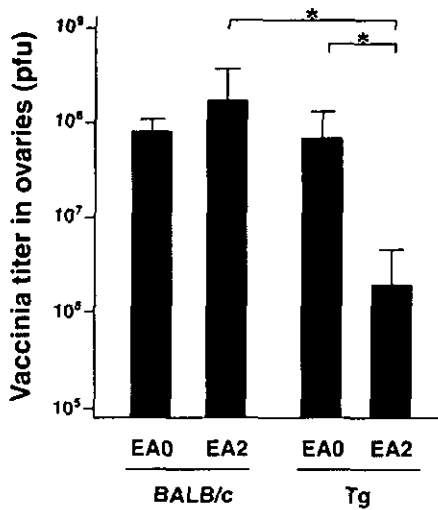


図6. 卵巣内における接種ウイルスの残存量

細胞 (CTL) だけでは不十分であり、恐らくは隣接する CD8 α 陽性 $\gamma\delta$ T細胞がその制御に関与することを強く示唆している。

5) Tg-RT1 の卵巣内における接種ウイルスの残存量を追跡したところ、EA2 投与群では EA0 投与群と比べ、卵巣中のウイルスタイターが約 2 オーダー減少していることが観察された (図 6)。

D. 考 察

本研究において、IP 投与したウイルスの増殖が Tg-RT1 体内で特異的に抑制されたという事実は、感染制御における P18 特異的 CTL の重要性を示している。この際、接種ウイルスは全身性組織のみならず粘膜上皮内に集積され、その存在によって活性化した IEL が全身へのウイルス拡散防御の主役を演ずることが明らかになった。そしてその中で、直接にウイルス感染細胞の制御を担うのが、ペプチド抗原特異的な CD8 $\alpha\beta$ 陽性の CTL と、隣接する CD8 α 陽性 $\gamma\delta$ T細胞であることが強く示唆された。以上より、HIV 感染を制御するためには、粘膜組織における従来の CTL のみならず $\gamma\delta$ T細胞を活性化するようなワクチンを開発することが重要であることが明らかとなった。

E. 結 論

以上、体内に侵入したウイルスは全身性組織のみならず粘膜上皮内にも集積され、活性化した粘膜上皮内のリンパ球 IEL が全身へのウイルス拡散防御の主役を演ずることが明らかになった。この際、直接にウイルス感染細胞の制御を担うのが、ペプチド抗原特異的な CD8 $\alpha\beta$ 陽性の CTL のみならず、隣接する CD8 α 陽性 $\gamma\delta$ T細胞である可能性が強く示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa, M., Sugita, M., Takahashi, M., Satomi, M., Takeshita, T., Araki, T., Takahashi, H. (2003) Breast milk macrophages spontaneously produce GM-CSF and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous IL-4 alone. *Immunology*, 108, 189-195.

- 2) Sakaue, G., Hiroi, T., Nakagawa, Y., Someya, K., Iwatani, K., Sawa, Y., Takahashi, H., Honda, M., Kunisawa, J., and Kiyono, H. (2003) HIV Mucosal Vaccine: Nasal Immunization with gp160-Encapsulated Hemagglutinating Virus of Japan-Liposome Induces Antigen-Specific CTLs and Neutralizing Antibody Responses. *J. Immunol.*, 170, 495-502.
- 3) Takaku, S., Nakagawa, Y., Shimizu, M., Norose, Y., Maruyama, I., Wakita, T., Takano, T., Kohara, M., Takahashi, H. (2003) Induction of hepatic injury by hepatitis C virus-specific CD8+ murine cytotoxic T lymphocytes in transgenic mice expressing the viral structural genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 301,330-337.
- 4) Shinya, E., Hidaka, C., Owaki, A., Shimizu, M., Li, Y., Watanabe, K., Watari, E., Hayami, M., Klatzmann, D., Takahashi, H. (2003) Effect of Nef-deleted pseudotyped HIV virions bearing an enhanced green fluorescent protein gene in the env on HIV-sensitive transformed T cells. *Biomed. Res.*, 24, 59-69.
- 5) Narazaki, H., Watari, E., Shimizu, M., Owaki, A., Das, H., Fukunaga, Y., Takahashi, H., Sugita, M. (2003) Perfolin-dependent killing of tumor cells by Vg1Vd1-bearing T cells. *Immuno. Lett.*, 86, 113-119.
- 6) Fujimoto, C., Nakagawa, Y., Shimizu, M., Ohara, K., Takahashi, H. (2003) Isolation of antigenic substances from HIV-1 envelope gp120 gene transfectants by mild acid elution and X-irradiation treatment: for the development of CTL-based immunotherapy. *Biomed. Res.*, 24, 115-124.
- 7) Kawashima, T., Norose, Y., Watanabe, Y., Enomoto, Y., Narazaki, H., Watari, E., Tanaka, S., Takahashi, H., Yano, I., Brenner, M., Sugita, M. (2003) Major CD8 T cell response to live bacillus Calmette-Guérin is mediated by CD1 molecules. *J. Immunol.*, 170, 5345-5348.
- 8) Akahata, W., Ido, E., Akiyama, H., Uesaka, H., Enose, Y., Horiuchi, R., Kuwata, T., Goto, T., Takahashi, H., Hayami, M. (2003) DNA vaccination of macaques by a full-genome simian/human immunodeficiency virus type 1 plasmid chimera that produces non-infectious virus particles. *J. Gen. Virol.*, 84, 2237-2244.
- 9) Takeuchi, J., Watari, E., Shinya, E., Norose, Y., Matsumoto, M., Seya, T., Sugita, M., Kawana, S., Takahashi, H. (2003) Down-regulation of Toll-like receptor expression in monocyte-derived Langerhans cell-like cells: implications of low-responsiveness to bacterial components in the epidermal Langerhans cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 306,674-679.
- 10) Takahashi, H. (2003) Antigen presentation in vaccine development. *Comp. Immunol. Microbiol. & Infect. Dis.*, 26, 309-328.
- 11) Fujimoto, C., Nakagawa, Y., Ohara, K., Takahashi, H. (2004) Polyriboinosinic polyribocytidylic acid (Poly(I:C))/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8+ CTLs. *Int. Immunol.*, 16, 55-63.
- 12) Yanagihara, T., Kumagai, Y., Norose, Y., Moro, I., Nanno, N., Murakami, M., Takahashi, H. (2004) Age dependent decrease of polymeric Ig receptor expression and IgA elevation in ddY mice: a possible cause of IgA nephropathy. *Lab. Invest.*, 84, 63-70.
- 13) Ishii, R., Shimizu, M., Nakagawa, Y., Shimizu, K., Tanaka, S., Takahashi, H. (2004) In vivo priming of natural killer T cells by dendritic cells pulsed with hepatoma-derived acid-eluted substance. *Cancer Immunol. Immunother.* (in press).
- 14) Kim, Y., Nakagawa, Y., Sugiyama, H., Shimizu, M., Takeshita, T., Araki, T., Takahashi, H. (2003) Induction of CD4+ murine natural killer T-like cells by immunization with syngeneic thymoma expressing embryonic α -fetoprotein. *Cell Immunol.*, (in press).
- 15) Iida, T., Kuwata, T., Ui, M., Suzuki, H., Miura, T., Ibuki, K., Takahashi, H., Yamamoto, T., Imanishi, J., Hayami, M., Kita, M. (2003) Augmentation of antigen-specific cytokine responses in the early phase of vaccination with a live-attenuated simian/human immuno-deficiency chimeric virus expressing IFN- γ . *Arch. Virol.*, (in press).
- 16) Kuribayashi, H., Wakabayashi, A., Shimizu, M., Hiroshi, K., Norose, Y., Nakagawa, Y., Wang, J., Kumagai, Y., Margulies, D.H., Takahashi, H. (2004) Resistance to viral infection by intraepithelial lymphocytes in HIV-1 P18-I10-specific T-cell receptor transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*,(in press).
- 17) 高橋秀実：ウイルス感染と免疫応答. 炎症と免疫, 11(3): 247-248, 2003.
- 18) 高橋めぐみ、中川洋子、高橋秀実：エピトープペプチドによるキラーT細胞の特異的活性抑制と細胞死の誘導. 炎症と免疫, 11(3): 249-255, 2003.
- 19) 高橋秀実：HIV ワクチンの展望. *Vita*, 20(4): 43-47, 2003.
- 20) 高橋秀実：(分担) ブラック微生物学 (林英

生、岩本愛吉、神谷茂、高橋秀実編：丸善）、2003.

- 21) 高橋秀実：(分担) 分子生物学・免疫学キーワード辞典 (永田和宏、宮坂昌之、宮坂信之、山本一彦編：医学書院)、2003.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Takahashi, H.: DC-SIGN expression on breast milk macrophages : Implication for HIV-1 transmission. Japan-US Cooperative Medical Science Program: The 15th Joint Scientific Meeting of AIDS. March 5-7, 2003 (Okinawa, Japan)..
- 2) Hidemi Takahashi, Masao Ichikawa, Misao Satomi, Megumi Takahashi, Masahiko Sugita and Toshiyuki Takeshita: Expression of DC-SIGN on breast milk macrophages: Implications for HIV vertical transmission. The 3rd Awaji International Forum on Infection and Immunity. August 25-28, 2003 (Awaji, Japan).
- 3) Chiaki Fujimoto, Rie Goto, Yohko Nakagawa, Hidemi Takahashi: Poly(I:C) signalling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CTLs. The 3rd Awaji International Forum on Infection and Immunity. August 25-28, 2003 (Awaji, Japan).
- 4) Junko Takauchi, Eiji Watari, Eiji Shinya, Yoshihiko Norose, Misako Matsumoto, Tsukasa Seya, Masahiko Sugita, Seiji Kawana, Hidemi Takahashi: Down-regulation of toll-like receptor expression in monocyte-derived Langerhans cell-like cells: implications of low-responsiveness to bacterial components in epidermal langerhans cells. 8th International Workshop on Langerhans cells. September 5-7, 2003 (Tokyo Japan).
- 5) Hidemi Takahashi, Chiaki Fujimoto, Yohko Nakagawa: Polyriboinosinic Polyribo-cytidylic Acid (Poly(I:C))/TLR3 signalling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-1 gp120-specific CD8⁺ CTLs. Japan-US Cooperative Medical Science Program: The 16th Joint Scientific Meeting of AIDS. March 8-10, 2004 (Nashville, USA).

国内学会

- 1) 高橋秀実、藤本千明、渡理英二、中川洋子：Poly(I:C)を介した外来性ウイルス蛋白特異的な CTL の誘導. 第 51 回日本ウイルス学会総会. 2003 年 10 月 27-29 日 (京都)
- 2) 堀内励生、榎瀬良美、伊吹謙太郎、三宅在子、鈴木元、高橋めぐみ、斉藤尚紀、仲宗根正、本多三男、高橋秀実、速水正憲、三浦智行：強毒 SHIV のアカゲザル経直腸感染初期における腸管粘膜免疫応答の解析. 第 51 回日本ウイルス学会総会. 2003 年 10 月 27-29 日 (京都)
- 3) 高橋秀実：HIV ワクチン開発における新たな方策と免疫学的指標. エイズワクチンシンポジウム「日本独自のエイズワクチンの開発とその実用化」. 2003 年 10.31 (東京)
- 4) 齊藤尚紀、高橋めぐみ、赤畑 渉、清水真澄、日高千鶴乃、新谷英滋、伊吹謙太郎、三浦智行、速水正憲、高橋秀実：SIV/SHIV 接種ザルにおける NKT 細胞の動態解析に向けて：サル CD1d 分子の解析と発現. 第 16 回日本エイズ学会総会. 2003 年 11 月 27 日-29 日 (神戸)
- 5) Eiji Shinya, Atsuko Owaki, Masumi Shimizu, Eri Watanabe, Misao Satomi, Chizuno Hidaka, Eiji Watari, Hidemi Takahashi : HIV-1 augmented interleukin(IL)-12p70 production but inhibited phenotypic maturation of LPS stimulated-dendritic cells. 第 16 回日本エイズ学会総会. 2003 年 11 月 27 日-29 日 (神戸)
- 6) 里見操緒、清水真澄、市川雅男、新谷英滋、竹下俊行、高橋秀実：ヒト母乳中マクロファージを介した HIV 感染伝播メカニズムの解明へ向けて. 第 16 回日本エイズ学会総会 2003 年 11 月 27 日-29 日 (神戸)
- 7) 栗林秀樹、若林あや子、清水真澄、金子礼志、野呂瀬嘉彦、中川洋子、Jian Wang、熊

- 谷善博、David H. Margulies、高橋秀実：HIV-V3(P18)特異的CTL-TCR発現トランスジェニックマウスを用いたウイルス感染防御能の解析。第16回日本エイズ学会総会2003年11月27日-29日(神戸)
- 8) Watanabe Y, Watari E, Enomoto Y, Owaki A, Norose Y, Takahashi H, Hiromatsu K, Yano I, Sugita M: In vivo induction of CD1-dependent immunity by BCG vaccine. 第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)
- 9) 杉山弘高、金 栄淳、中川洋子、清水真澄、竹下俊行、高橋秀実：IL-13を分泌しCD25+CD4+CD3+でかつNKT様の形質をもつ新しいT細胞の誘導と解析。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)
- 10) 齊藤 善、多田欣司、清水真澄、中村哲郎、高橋秀実：骨粗鬆症患者におけるリセドロン内服投与による γ dT細胞への影響。第33回日本免疫学会総会2003年12月8-10日(福岡)。
- 11) 中川洋子、清水真澄、渡邊恵理、栗林秀樹、高橋秀実：HIV-env抗原特異的キラーT細胞の認識エピトープに関する研究—細胞外 processingの可能性について。第33回日本免疫学会総会2003年12月8-10日(福岡)。
- 12) 清水真澄、藤本千明、後藤里江、渡邊恵理、中川洋子、高橋秀実：弱酸抽出法ならびにX線照射によるHIV-1エンヴェロープgp160遺伝子導入細胞からの抗原物質の抽出：CTLによる免疫療法の開発に向けて。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 13) 渡理英二、竹内淳子、清水真澄、新谷英滋、野呂瀬嘉彦、山西慎吾、松本美佐子、瀬谷司、杉田昌彦、川名誠司、高橋秀実：単球由来ランゲルハンス様細胞におけるToll-like receptorの発現低下：表皮ランゲルハンス細胞の細菌菌体成分に対する低応答性。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 14) Yoshihiro Kumagai, Takeshi Yanagihara, Shingo Yamanishi, Tadasu Iizumi, Yoshihiko Norose, Hidemi Takahashi: The increase of serum IgA level in aged ddy mice is caused by the decrease of poly-Ig receptor expression on the mucosal surface. 第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 15) 若林あや子、西山康裕、飯泉匡、後藤里江、清水真澄、熊谷善博、高橋秀実：経口免疫によるIELにおけるOVA特異的CTLの動態。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 16) Hidemi Takahashi, Chiaki Fujimoto, Eri Watanabe, Atsuko Owaki, Eiji Watari, Yohko Nakagawa: Polyriboinosinic polyribocytidylic acid (Poly(I:C))/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8⁺ CTLs. 第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 17) 高橋めぐみ、日高千鶴乃、速水正憲、高橋秀実：SIV感染に対するCD4陽性T細胞とCD4/8陽性T細胞の感受性の相違。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 18) 荒木靖人、藤尾圭志、中川洋子、高橋秀実、山本一彦：単一細胞からの遺伝情報に基づくHIVウイルス特異的T細胞抗原受容体の試験管内における機能的再構築。第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 19) Eiji Shinya, Atsuko Owaki, Masumi Shimizu, Junko Takeuchi, Misao Satomi, Chizuno Hidaka, Eiji Watari, Masahiko Sugita, Hidemi Takahashi: Human immunodeficiency virus-1 Nef down regulates lipid antigen presenting CD1a in immature dendritic cells: another way for immune evasion? 第33回日本免疫学会総会2003.12.8-10(福岡)。
- 20) 高橋秀実：感染症における様々な症候の本態。国際歯科学士会日本部会特別講演。2003年12月23日(東京)。
- 21) 高橋秀実：Innate ImmunityとAcquired Immunityとの相互関連：エイズワクチン開発に向けて。平成16年富山医科薬科大学学術セミナー2004年2月6日(富山)。