

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 劉 煥 亮

本研究は、マクロファージで増殖する HIV-1 の細胞侵入において重要な役割を果たすコレセプター CCR5 とそのリガンドの一つである RANTES の遺伝子多型が HIV-1 の感染および AIDS 発症に及ぼす影響を解明するため、日本人 HIV-1 感染者および非感染者集団において解析を行ったもので、下記の結果を得ている。

1. 日本人 HIV-1 感染者および非感染者の RANTES 遺伝子制御領域の転写開始部位から上流に数えて 403 番目に G あるいは A、28 番目に C あるいは G の 2 箇所の遺伝的多型が検出された。そしてこれらの多型の組み合わせにより 3 つの haplotype に分類された。403 番目が G で 28 番目が C を haplotype I、403 番目が A で 28 番目が C を haplotype II、403 番目が A で 28 番目が G を haplotype III と命名した。
2. 日本人 HIV-1 感染者および非感染者間で、haplotype I、II、および III の割合の差は認められなかったが、感染者について未治療期の CD4 陽性細胞の減少速度により、haplotype III をホモあるいはヘテロで持つ日本人集団においては AIDS 病態の進行速度が遅延する可能性が考えられた。
3. 中国、タイ、フランス、西アフリカの HIV-1 感染者と非感染者の RANTES 制御領域の多型の検討により、haplotype III の割合は、いずれも日本人のそ

れより低い頻度を示した。特にアフリカでは haplotype III が全く検出されず、人種によって HIV-1 感染症の病態進行に影響する遺伝因子の分布に大きな差が存在することが明らかになった。

4. HIV-1 の伝播および AIDS 発症に重要な機能を有することが知られている CCR5 遺伝子の多型を調べ、日本人の CCR5 遺伝子は主に 12 個の haplotype に分類されることが明らかになった。
5. CCR2-64I と連鎖し、AIDS 発症遅延との相関が既に報告されている CCR5-927T の解析から、それをホモに持つ日本人集団は HIV-1 感染そのものにもある程度抵抗性を示す可能性が示唆された。
6. HIV-1 感染者について未治療期の CD4 陽性細胞の減少速度を計算することにより、CCR5-927T をホモあるいはヘテロに持つ日本人 HIV-1 感染者集団においては AIDS 病態の進行速度が遅延することが示唆された。

以上、本論文は RANTES 制御領域の 3 つの haplotype を発見し、その haplotype III を持つ日本人集団は AIDS 病態進行が遅延すること、およびその頻度は人種によって大きく異なること、を明らかにした。また、CCR5-927T を持つ日本人集団は AIDS 病態の進行速度が遅延することだけでなく HIV-1 感染そのものにもある程度抵抗性を示す可能性が初めて示された。本研究はヒトゲノムの多様性が HIV-1 の感染および AIDS 発症に及ぼす影響を解明するために重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。