

## 審査の結果の要旨

氏名 遠藤 宗臣

本研究は、日本人の HIV-1 感染者に由来する HHV-8 の分子生物学的特徴を明らかにするために HHV-8 遺伝子の多型性を解析することにより、本邦における HHV-8 の分子疫学を明らかにしたばかりでなく、HHV-8 遺伝子の多型性と HHV-8 感染症の臨床病態の関連についても新たな知見を得ている。

1. ORF-K1 を標的とした PCR は効率が悪く末梢血単核球由来の DNA からシーケンスを得ることが困難であったが、ORF26 を標的とした場合は全例でシーケンスを得ることができた。59 例の HHV-8 ORF26 の塩基配列を解析した結果、多くの日本人における HHV-8 が米国に多いサブタイプ A に分類され、日米間の HHV-8 の疫学的関係が明らかとなった。
2. ORF26 SNPs タイプ 3、7、8 (グループⅢ) の HHV-8 感染患者は他の SNPs タイプよりも高頻度に KS を発症することが認められた。KS 発症に注目して各々の SNPs を単独で比較検討してみたところ、互いに連鎖する 1032 番の C→A 変異と 1055 番の G→T 変異が存在する SNPs タイプ 3 とタイプ 8 に高率に KS の発症が認められた。

現在のところ、ORF26 SNPs 1032 番と 1055 番が KS 発症に影響するメカニズムは不明であるが、HHV-8 についての分子生物学的知見から以下のような仮説を考えることができる。

〈仮説〉 ORF26 の遺伝子多型と連鎖する他の機能遺伝子多型の存在

(1) HHV-8 の病原性の変化

## (2) 背景にある HIV-1 感染症への影響

ORF26 SNPs と KS 発症のメカニズムを明らかにするためには、HHV-8 ゲノムの多型性を広範に解析し、さらに多くの症例において我々の ORF の遺伝子多型と KS の関係について比較検討する必要があると考える。

3. HHV-8 の遺伝子多型と生物学的特性や臨床的表現型については、過去にいくつかの報告がなされているが、KS の発症頻度に言及した報告はなく、本研究は HHV-8 の遺伝子多型と KS 発症の関連を示す最初の報告と考えられる。本研究で明らかにしたように ORF-K1 を標的とした PCR が低効率のために、従来の ORF-K1 遺伝子多型を解析するには KS などの腫瘍組織由来の DNA を用いて PCR を行う必要がある。これに対し、ORF26 SNPs による HHV-8 の遺伝子多型の解析は、末梢血を用いて行うことができるため、KS の有無にかかわらず全 HHV-8 感染者において可能である。このことより、ORF26 SNPs を用いた研究は、異なる地域における多数の HHV-8 感染者を解析するための有益な方法になると考えられる。

以上、本論文は、HIV-1 感染患者でカポジ肉腫罹患歴のある患者もしくは HHV-8 抗体陽性者を対象として、HHV-8 の遺伝子多型とカポジ肉腫の発症との関連を研究したものであり、多くの日本人における HHV-8 が米国に多いサブタイプに分類され、日米間の HHV-8 の疫学的関係を明らかにし、KS の発症に 2ヶ所の ORF26 SNPs 変異が影響することを明らかにした。特に、末梢血単核球を試料として、カポジ肉腫発症者と非発症者を比較した点は、本論文における新規性として評価できるものであり、本研究は異なる地域における多数の HHV-8 感染者を解析するための有益な方法になると考えられ、内容的にも学位論文に値するものである。