

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬によるミトコンドリア障害に関する臨床的研究

指導教官 岩本 愛吉教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 三浦 聡之

論文要旨

HAART (highly active antiretroviral therapy) の出現以来、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus type-1, 以下 HIV-1) 感染症における AIDS の発症率、死亡率は大きく減少した。HAART は通常 3 種類以上の抗 HIV 薬を併用することを指すが、多くの場合は二種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NsRTIs) と一種類のウイルス・プロテアーゼ・インヒビターまたは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の組み合わせで投与される。これによって、血中のウイルス量は検出限界以下にまですることが可能であり、治療に伴って、CD4 陽性 T 細胞数の増加も可能となった。しかし、ウイルスを完全に排除することはできないため、長期におよぶ薬剤内服が必要となっている。このため、最近では、長期内服に伴う副作用に注目が集まってきている。NsRTIs の副作用としては、貧血、筋症、末梢神経障害、膵炎、乳酸アシドーシス等があり、最近問題となってきているリポジストロフィー (脂肪分布異常症) にも NsRTIs が関与していると考えられてきている。この NsRTIs による副作用の多くは、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。NsRTIs はミトコンドリア DNA(mtDNA)の唯一の合成酵素である DNA polymerase γ と高い親和性を持ち、mtDNA の合成を阻害す

ることにより、ミトコンドリアの機能を損うと考えられている。*In vitro*において、これを証明したものは多く存在するが、*in vivo*における研究は横断的なものがほとんどで、個人における経時的変化を複数のレジメンで長期間に渡って観察したものは見あたらない。これは副作用の標的臓器を経時的に採取することが事実上困難なためである。本研究では、リアルタイム PCR 法を用いて、HIV-1 感染症患者の末梢血単核球中 mtDNA を経時的に定量し、各 NsRTI が生体内の mtDNA 量に及ぼす真の影響を観察し、その定量が副作用発現の予測因子となりうるかどうか検討した。興味深いことに、未治療 HIV-1 感染症患者において、mtDNA は健常人に比べて減少していた。また、その量は CD4 陽性 T 細胞数と正の相関を示し、HIV-RNA 量と負の相関を示した。治療を必要とした患者群全体で見ると、治療開始後 1000 日以上たつと、mtDNA は有意に増加していた。投与された NsRTIs の種類ごとに分けて解析した場合、AZT/3TC または d4T/3TC を含むレジメンで治療された患者群では mtDNA は増加し、健常人と同程度まで回復した。これらの結果を総合すると、HIV-1 感染自体が mtDNA を減少させ、治療によりそれが回復している可能性が考えられた。HIV-1 感染症における CD4 陽性 T 細胞の減少には、ミトコンドリア介在性アポトーシスが関与していることが示されており、本研究で観察された mtDNA の減少は、このアポトーシスと関連がある可能性が考えられた。しかし、特に免疫不全の進行した患者では、PBMC 中 mtDNA 量への CD4 陽性 T 細胞からの寄与は少ないと考えられ、HIV-1 感染症における CD8 陽性 T 細胞数の turn over の上昇等が関与している可能性も考えられた。一方で、AZT/ddC を含むレジメンで治療された群では mtDNA は有意に減少していた。しかし、この群においても、治療に伴って CD4 陽性細胞数は増加しており、この群における mtDNA 減少の原因として、*in vitro*で証明されている ddC の最も強力な mtDNA 合成阻害効果が、AZT(または d4T)/3TC 群で観察されたような mtDNA 量の回復を凌駕していた可能性があると考えられた。MtDNA が増加していた AZT(または d4T)/3TC 群と、減少していた AZT/ddC 群との間で、治療開始 1 年後の副作用に関連する血液学的パラメータに有意な差は認めなかった。また、リポアトロフィー（リポジストロフィーの内、末梢の脂肪織が減少するもので、特に NsRTIs との関連が示唆されているもの）の有無と mtDNA 量に関連を認めなかった。また、末梢神経障害、腓炎の発症とも関連を認めなかった。これらを総合すると、末梢血単核球中 mtDNA の定量は、将来的な副作用発現の予測因子とはな

りにくいと考えられた。さらに、本研究では、ポリメラーゼ γ の多型性を検索した。29人の健常人において、プロモーター領域及び、エクソン1、14~23番の翻訳領域には多型性を認めなかった。本研究で見いだしたイントロン内の多型性、及びNCBIのSNPデータベースに登録されていたエクソン23番内非翻訳領域に認められた多型性と、健常人29人及び未治療HIV-1感染症患者33人の末梢血単核球中mtDNA量に関連は認められなかった。また、これらの多型性と抗HIV薬による治療1年後の血液学的パラメータの変化にも関連を認めなかった。これらの多型性、及びよく知られたエクソン2内のCAG繰り返し配列数とリポアトロフィーの有無及び末梢神経障害の有無との間にも関連を認めなかった。しかし、対象患者数が少なかったため、これら多型性と副作用の関連の有無については、より大きなスケールでの検討が必要であり、他のエクソンや、mtDNAの合成に関与するその他の因子を対象とした、副作用に関わる遺伝的背景の検索が必要と考えられた。HIV-1感染症患者は、今後も長期に渡って抗ウイルス剤を内服しなければならない状況が続くと考えられる。NsRTIsによる副作用の真の機序の解明、及び副作用の少ない薬剤の開発のため、今後もこの分野での一層の研究が必要と考えられる。