

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 三 浦 聡 之

すでに *in vitro* において、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NsRTIs) によるミトコンドリア DNA (mtDNA) 合成阻害効果が証明されており、それが同薬剤によるミトコンドリア障害に関連する副作用発現の中心的機序と考えられている。本研究では、HIV-1 感染症患者の PBMC 中 mtDNA をリアル・タイム PCR を用いて経時的に定量することにより、NsRTIs が生体内の mtDNA にあたえる影響を種類の違うレジメン毎に評価し、その定量がミトコンドリア障害による副作用発現の早期予測因子となりうるかを検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 未治療 HIV-1 感染症患者においては、PBMC 中の mtDNA 量が、健常人コントロールに比べて減少していることが示された。また、さらに mtDNA 量は CD4 陽性 T 細胞数と正の相関をし、HIV-RNA 量と負の相関することが示された。これらの結果から、HIV-1 感染そのものが mtDNA の減少を生じている可能性が考えられた。しかし、免疫不全が進行し、CD4 陽性 T 細胞が著明に減少した患者においては、この分画からの PBMC 中 mtDNA への寄与は少ないと考えられるため、HIV-1 感染症における CD8 陽性 T 細胞の turn over の上昇などが関与している可能性もあると考えられた。
2. 抗 HIV 薬を投与された場合は、レジメンにより PBMC 中 mtDNA 量に及ぼす影響が違ふことが示された。即ち、AZT/3TC または、d4T/3TC を含むレジメンで治療されている患者群では、治療開始後速やかに mtDNA 量が増加することが示され、一方 AZT/ddC 群では、mtDNA 量が減少することが示された。前者は、治療によって HIV-1 の複製が抑制されることにより免疫不全が改善してきていることを反映し、後者では *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、前者における回復効果を凌

駕していた可能性が考えられた。

3. この mtDNA の増加する 2 群と減少する AZT/ddC 群において、治療開始 1 年後の血算、生化学データ間に有意な違いは認められなかった。また、リポジストロフィーの有無と mtDNA 量の間にも有意な関係は認められず、薬剤性末梢神経障害の経過中にも mtDNA の減少を認めなかった。従って、この定量は NsRTIs によるミトコンドリア障害による副作用発現の早期予測因子とはなりにくいことが示された。
4. また、mtDNA の複製を担う DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  の多型性についても検討し、ポリメラーゼモチーフを含む翻訳領域のエクソン及びプロモータ領域に多型性が認められないことを示し、この遺伝子の多型性が副作用に対する感受性に関与する可能性が少ないことを示した。

以上、本論文は PBMC 中 mtDNA 量と HIV-1 感染症の重症度との関連を初めて示し、また複数のレジメンにおいて、長期に渡り HIV-1 感染症患者体内の mtDNA 量を経時的に測定した初めての研究であり、NsRTIs の投与によって mtDNA は減少するとする従来の予測に反し、レジメンによっては、mtDNA 量が増加することを初めて示した。抗 HIV 薬の投与が長期に及ぶ時代になり、これらによる副作用は重大な問題となっており、本研究は、この分野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。