

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 土屋 亮人

後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)、通称エイズとは、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus; HIV) 感染により免疫不全状態に陥り、そのため日和見感染症を併発し、やがて死に至る病である。2003 年には世界のエイズ患者は 4000 万人に達し、また、500 万人が新たに感染し、300 万人が死亡した。HIV 感染症は現在の人類にとってもっとも脅威となっている感染症である。

近年、タイプ (標的) の異なる複数の抗 HIV 薬を併用する多剤併用療法の導入によりエイズ治療では大きな進歩が見られ、日和見感染者数と死亡者数ともに激減した。しかしながらその一方で、治療の長期化に伴う薬剤耐性 HIV の出現や複数の抗 HIV 薬併用による副作用が新たな問題となってきている。従って現在のエイズ治療においては、薬剤耐性 HIV 出現の解明と対策、および副作用軽減策の確立により多剤併用療法のリスクを軽減させることが急務となっている。本論文はそのような、現在のエイズ治療上の緊急課題解決に貢献できる知見を得ることを目的として行われたものである。本論文では、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター等において、多剤併用療法を初めて開始した HIV 患者を対象として、薬剤耐性ウイルス出現経過や薬剤血中濃度と薬物代謝酵素シトクロム P450 の遺伝子多型との関係等について長期間にわたり観察し、その結果を解析したものである。

第 1 章・第 1 節では、1～2 種のプロテアーゼ阻害剤 (PI) と 2 種の核酸系逆転写酵素阻害剤を併用する HIV 患者 141 例について、PI である Lopinavir (LPV) に対する薬剤耐性変異蓄積の経過を 42 ヶ月にわたり観察・解析した。LPV に対する HIV の耐性度は HIV プロテアーゼのアミノ酸変異 (L10,K20,L24,M46,F53,I54,L63,A71,V82,I84,L90) の数 (Mutation Score) の蓄積とともに上昇し、mutation score 8～10 では野生株の 44 倍もの耐性を獲得する。経過観察の結果、治療開始 9 ヶ月後には mutation score 4～7 の high score HIV が出現し始め、42 ヶ月後には 141 例中 41 例において high mutation score HIV が出現した。以上の結果から、ウイルス学的失敗を予防するためには、遅くとも PI 投与開始から 6 ヶ月後までに遺伝子型薬剤耐性検査 (Genotyping 法) を行う必要性が示された。第 1 章・第 2 節では、LPV と同様に多用される PI である Nelfinavir (NFV) を含む多剤併用療法における治療継続率および治療効果、NFV 耐性ウイルス出現の経時変化などについて解析した。その結果、NFV 投与開始 12 周後の VL (HIV-1 plasma viral load) の検査が、その後の NFV 耐性ウイルス出現の判定に重要であることが示された。

第 2 章・第 1 節では、非核酸系逆転写酵素阻害剤である Efavirenz (EFV) の血漿中濃度と、肝臓において EFV を代謝するシトクロム P450 である CYP2B6 および CYP3A4 の遺伝子多型との関連を調べた。その結果 CYP2B6 *6/*6 の allele pair を持つ患者の EFV 血漿中濃

度が異常に高いことを発見した。薬剤耐性 HIV 出現を防ぐためには、薬剤の血漿中濃度を適切なレベルに保つことが不可欠である。それが高すぎると毒性が問題となり、逆に低濃度期間が続くと耐性ウイルスの出現頻度が増す。CYP2B6 の遺伝子多型が EFV 血漿中濃度に大きく関わることの発見は、患者個人個人の遺伝子情報に基づくテーラーメイド医療の必要性を指し示したものである。筆者のこの知見をもとに、「CYP2B6 *6/*6 の HIV-1 陽性者に対する EFV 投与量減量に関する多施設共同臨床試験」という治験プロジェクトが開始される予定である。

以上、本論文は、多剤薬剤併用療法を受けるエイズ患者多数を長期間経過観察し、薬剤耐性 HIV 出現や多剤併用による毒性を防ぐための方法に関し貴重なデータを提供し、さらにテーラーメイド医療への提言を行ったものであり、学術上ならびに応用上貢献するところ大である。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。