審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名　　朱 大勇

本研究は日本人HIV感染者におけるABCトランスポーター遺伝子のSNPが抗HIV薬の治療効果に影響を与えているかどうか明らかにするため、ABCB1及びABCC4の2種類のABCトランスポーターの遺伝子のSNPを解析し、こられのSNPと抗HIV薬の治療効果との関係を検討した。また、ABCB1遺伝子のSNPが細胞内からのPI排出能力に影響するかどうかを検討するために、HIV感染者由来の細胞を用いてNFVの排出能力のを比較した。実験によって、以下の結果を得ている。

1．PCR法とDNAシーケンス法を組み合わせたSNaPshot/Genescan解析(一塩基プライマー伸長法)を用いて、79人の日本人HIV感染者における*MDR1* 3カ所と*MRP4* 8カ所のSNPの遺伝子型頻度を明らかにした。東大医科研の日本人SNPsデータベースに記載された健常人の遺伝子型頻度と比較したところ、健常人と同じ頻度であることが分かった。また、新たな知見として*MDR1* 1236 (エクソン 12)、*MDR1* 2677 (エクソン 21)および*MDR1* 3435 (エクソン 26) の3つのSNP間で不完全な連鎖不平衡を認めた。

2．ABCB1遺伝子のSNPはABCB1の発現量および活性の高低に相関するという報告があり、私は*MDR1* 3435 T/TとC/C遺伝子型を有するHIV感染者のB細胞株（LCL）を用いて細胞内からのNFV排出能を比較した。NFV存在下で一定時間培養したのち細胞をNFVを含まない培地に移し、経時的に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で細胞内NFV濃度の測定を行なった。その結果、C/C遺伝子型細胞はT/T遺伝子型細胞に比べNFVの排出能が有意に高いことが示された。

3．次に、1種類のPIを含む多剤併用療法（HAART）を受けた患者（について、*MDR1* エクソン内の3箇所のSNPと臨床効果の指標（CD4細胞数と血中

ウイルス量）との関係を調べた。その結果、*MDR1* 1236 の SNP と治療効果の間の相関が見いだされ、*MDR1* 1236 T/T 遺伝子型の患者では、C/C 遺伝子型の患者と比較して CD4 細胞数の回復が有意に速いことが認められた。*MDR1* 2677 と *MDR1* 3435 については、臨床治療効果との関連は見出せなっかた。

4．2 剤治療（AZT を含む）および NRTI を含む 3 剤治療（HAART）を受けた患者について、*MRP4* エクソン内の 8 箇所の SNP と抗 HIV 薬の臨床薬効の指標との関係を検討した。その結果、2 剤治療（AZT を含む）を受けた患者において、*MRP4* エクソン 26 の SNP が A/A 遺伝子型の患者では、G/G 遺伝子型の患者と比較して CD4 細胞数の回復が有意に速いことが認められた。他の 7 箇所の SNP については臨床効果との間に有意な関連を認めなかった。

以上、本論文は２つの ABC トランスポーター遺伝子(*MDR1* と *MRP4*)の計 11 箇所の SNP を解析し、そのうち *MDR1* 1236 と *MRP4* エクソン 26 の SNP が抗 HIV 療法の治療効果に影響を与えることが示された。また、*MDR1* 3435 の SNP が NFV の細胞内濃度に影響することを見出した。