

審査の結果の要旨

氏名 古賀 道子

HIV 感染症では HLA-class I が病態進行に関与することが知られており、又、感染者の無症候期の血漿中 HIV-RNA 量(セットポイント)は予後を規定することも知られている。A24 抗原を有する割合は、欧米人が 1 割前後で日本人は 6 割から 7 割と高く、我々日本人集団は 1 つの HLA に偏った集団群といえる。さらに、日本人集団には A24 に拘束される CTL エピトープ部位(nef138-10)に変異をもつ HIV (nef138-10(1T2F))をもつエスケープ変異体) が流行していることが報告されている。本研究では、患者のセットポイントを解析することでこの HIV 変異体が日本人感染者の病態を悪化させるか検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 東京大学医科学研究所附属病院に通院歴のある HIV 感染者 391 人を対象にした。約 20 年前に A24 抗原の保有者が少ない米国で流行した HIV に感染した血友病群と 2000 年以降に A24 抗原の保有者が多い日本国内で流行している HIV に感染している性感染群で無症候期の 1 時点の HIV-RNA 量を比べ、流行しているエスケープ変異体の影響を解析した。血友病群では A24 抗原の有無に関わらず、HIV-RNA 量が低いことが示された (Mann-Whitney U test,  $p < 0.0001$ )。対象を未治療者に絞ったため、血友病群の感染時期は 1980 年前後であり、当院初診が 1995 年以降の集団の為、この頃まで無治療であった群は進行の遅い部分集団の可能性があり、本解析では A24 の影響は断定できないと考えられた。
2. 次に、エスケープ変異体が流行している 2000 年以降に HIV 抗体が陽性となった感染者の中で、97 人でセットポイント (無症候期の 3 時点での HIV-RNA 量平均値) を算出した。彼らのセットポイントを、欧米で比較的予後が良いといわれる B51 抗原 (日本人、欧米人共に 1~2 割が保有する) の有無で解析したところ、B51 抗原を保有する感染者のセットポイントは非保有感染者よりも低いことが示された (同解析  $p = 0.0239$ )。これにより、日本人集団でも B51 抗原を保有する感染者は非保有感染者より予後が良い可能性が示唆された。
3. 同じ対象群のセットポイントを、A24 抗原の有無で解析したところ、差は認められなかった (同解析  $p = 0.3946$ )。A24 抗原を含んだハプロタイプでの解析では、日本人に頻度の高い 2 つのハプロタイプ (A\*2402-B\*5201-Cw\*1202-DRB1\*1502、A\*2402-B\*0702-Cw\*0702-DRB1\*0101) で試みたが、有意差は無かった。これにより、A24 抗原が高頻度の集団で、A24 に拘束されるエスケープ変異体が流行している 2000 年以降でも A24 抗原はその予後に影響せず、欧米と同様な病態進行にニュートラルな HLA であると考えられた。
4. さらに、このエスケープ変異体は A24 抗原非保有者体内では野生体へ置き換わる変異 (復帰変異) がみられ、CTL の影響がない状態では野生体より増殖能が低いと考

えられ、SF2株の nef138-10(-1T2F)をもつ HIV と野生型 HIV を作製し、T細胞株である PM1 細胞へ単独感染させたが、増殖能に差はみられなかった。微妙な増殖能を検出するために、2種類の HIV を競合感染させ、その比の推移を時系列でみたが、本実験系では増殖能の差を明らかに出来なかった。薬剤耐性変異で、増殖能の低い M184V を有する HIV を作製し、野生体との競合感染を試みたところ差がみられ、本実験系の有用性が示された。これらの結果から、nef 部位での変異は、感染個体内での復帰変異にかかる時間も長く、増殖能の差がでにくいと考えられた。

以上、本論文では、A24 抗原の保有率の高い日本人集団で A24 に拘束されるエスケープ変異体が増加しているにもかかわらず、A24 抗原は予後に影響せず、欧米と同様の病態進行にニュートラルな HLA であることを示した。つまり、HLA-class I 抗原によっては抗原の保有率は HIV 進化による病態進行に関係がないことを初めて明らかにした。この理由として、変異体の増殖能が野生型と比べ大きく低下していないことが考えられた。本研究は、CTL を利用したワクチン開発を始め、HIV の効果的な治療戦略を考える際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。