

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 毕秀琼 (Xiuqiong Bi)

本研究は、薬剤耐性検査を行う時期および適切な検体を明らかにする目的で、抗 HIV-1 (Human immunodeficiency virus type-1) 多剤併用療法 (HAART、highly active antiretroviral therapy) 中に生じる薬剤耐性ウイルスの動態を、HAART 失敗時と HAART 中断後について、血漿中の HIV-1 RNA ウイルスと末梢血単核球中の DNA プロウイルスの耐性変異の変化をそれぞれ解析し、下記の結果を得ている。

1. プロテアーゼ阻害剤 (PI) を含む HAART が失敗した HIV-1 患者から同時に採取された血漿中と末梢血単核球中での PI 耐性変異の数は異なり、末梢血単核球中より血漿中の耐性変異の数の方が多かった。この傾向は血中 HIV ウイルス量 (viral load, VL) が低いほど顕著であった。薬剤耐性変異の出現時期は、血漿中と末梢血単核球中で異なり、まず血漿に出現し、続いて末梢血単核球から検出された。また、耐性変異の数はどちらの検体においても時間の経過と共に増加することが示された。本研究では、PI 耐性変異の血漿中への出現から末梢血単核球への出現までの lag time は平均 289 日 (0-739 日) であり、特に血漿中 PI 一次耐性変異出現は VL が 10,000 copies/ml 未満の場合、末梢血単核球中より平均 425 日 (30-680 日) 早く検出された。末梢血単核球中変異数と血漿中変異数の比は VL と相関を認めた。以上の結果から、治療失敗時の耐性検査には血漿を用いることが推奨された。

2. 薬剤耐性ウイルスを保有する患者が HAART を中断した場合、耐性ウイルスは野生型に戻る。本研究では、50%の患者の薬剤耐性変異が野生型に戻るまでの期間は、血漿では6.3ヶ月後、末梢血単核球では9.2ヶ月後であった。また、血漿では50%の逆転写酵素阻害剤 (RTI) 耐性変異及びPI 耐性変異は3ヶ月後に、末梢血単核球中ではRTI 耐性変異は6.7ヶ月後、PI 耐性変異は5.7ヶ月後に検出されなくなることを示した。さらに、RTI 耐性変異とPI 耐性変異は、ともに末梢血単核球より血漿から早期に消失し、野生型に戻ることを示した。したがって、治療中断後の耐性検査においては、末梢血単核球での検査が可能な場合、検査結果の信頼度は上昇すると考えられた。

3. HAART を中断した患者の中から、直接シーケンス法で耐性変異が野生型に戻った検体をクローニングで解析した結果、7.3%のクローンは耐性株であり、耐性変異部位の異なる耐性クローンが多く存在することが示された。変異場所が異なる場合ウイルス増殖能は異なる事がある。この事が治療中断後の耐性ウイルスの複雑な変化に影響していたと考えられた。

以上、本論文は、HAART 失敗及び中断後の血漿及び末梢血単核球中の耐性ウイルスの変化の解析から、HAART 失敗時には、治療中もしくはHAART 中断後可能なかぎり早期に血漿を用い耐性検査を行い、HAART を中断している場合には、末梢血単核球を用いて耐性検査を行うことが推奨できる事を示した。本研究は、抗 HIV 治療を行う上で重要な薬剤耐性検査の問題に関し、治療失敗時および治療中断後の耐性検査の時期および検体の選択方法を示し、より良い抗 HIV 治療の遂行に大き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。