

審査の結果の要旨

氏名 野村滋

本研究は、日本における Human Immunodeficiency Virus type 1(HIV-1)の免疫の影響による経年的変化を明らかにするために、未治療、慢性感染期の HIV-1 感染者の血漿検体から得られた *gag-protease* を NL4-3 の *gag-protease* と置換させたキメラウイルスを作製し、複製能を調べ、HIV-1 感染症と診断された年との相関を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. 計 177 人の HIV-1 感染者由来の血漿からウイルスの抽出、*gag* 塩基配列の同定を行ったところ、168 人の塩基配列を決定することができ、そのうち、158 人がサブタイプ B であった。
2. キメラウイルスの作製と複製能の解析は、日本人の HIV-1 感染者の主流であるサブタイプ B のみを対象とし、2 人を除く 156 検体で複製能の測定が成功した。156 人の複製能は、患者の HIV-1 感染症と診断された年と、統計学的に負の相関を認めた。また、検体採取時の血漿ウイルス量と CD4 陽性細胞数を加えた多変量解析でも、複製能は診断された年と負の相関を認めた。HIV-1 の複製能は経年的に低下していることを示唆する。
3. 免疫による影響以外の複製能に影響を及ぼす可能性がある交絡因子について検討した。病期が進行することによって複製能が変化している可能性を除外するために、比較的 CD4 数が高く保たれている患者検体のみに限定し同様の解析を行い、それでも複製能は診断された年と負の相関を認めた。本研究での対象期間内にそれまでとは異なる系統のウイルスが集団内に移入し感染拡大した場合、その異なる系統のウイルスの影響を受けているかの性がある。そのため、本研究から得られたウイルスと、Los Alamos National Laboratory のデータベースから得られた他の地域からのウイルスを含めた系統樹を作成し、系統樹上で日本由来のウイルスのみで形成される cluster に含まれる 55 検体のみで同様の解析を行ったところ、それでも複製能は診断された年と負の相関を認めた。また、本研究では、比較的初期の実験株である NL4-3 をプラスミドとして使用しており、プラスミドと挿入した患者由来の *gag-protease* との不適合が年々増加し、結果として複製能を低下させている可能性がある。そのため、NL4-3 と患者由来の *gag-protease* との遺伝的距離を計算し、複製能との相関を調べたところ、両者の間には相関は見られず、バックボーンとの不適合の影響は大きくないと考えられた。さらに、Protease は Gag タンパク質の切断に関与しているため、患者由来の Protease を使用している。Protease 阻害薬耐性変異をもたない 134 検体のみで同様の解析を行ったが、それでも複製能は診断された年と負の相関を認めた。
4. HLA の発現の有無と流行初期と近年とで 4 群に分けて複製能の比較をしたところ、流行初期では、HLA-A\*24 を発現していない群では発現している群よりも複製能は有意に高く、近年では、HLA-A\*24 を発現している群と発現していない群では有意差はなかった。流行初期での HLA-A\*24 を発現している群は、近年の感染者由来のウイルス複製能と同等に低かった。HLA-A\*24 の免疫による影響を受けたウイルスは複製能が低く、HLA-A\*24 を発現している群の複製能を低下させている可能性があり、また、近年で、HLA-A\*24 を発現していない群の複製能が低くなっているのは、HLA-A\*24 の免疫による影響を受けた複製能の低いウイルスが、感染拡大とともに、HLA-A\*24 を発現していない群にも感染拡大し、その性質を維持し、集団内で蓄積してきている可能性を示唆する。また、HLA-A\*24 以外の HLA alleles では、このような減少は見られなかった。HLA-A\*24 は、7 割以上の日本人に発現しており、最も頻度の高い HLA alleles である。このような頻度の高い HLA の免疫に関連する影響は、集団内で HLA 関連変異体の蓄積を促進させている可能性がある。

以上、本論文は免疫の影響による HIV-1 の経年的変化を Gag-Prptease 関連キメラウイルスを作製し複製能を比較し解析することによって調べたものである。複製能と診断された年は、負の相関を認め、日本における HIV-1 の実験室的な複製能が経年的に低下している可能性がある

ことを示唆している。その直接的な原因に関してはまだ推論の域を出ていないが、HLA 関連変異の集団内における蓄積の影響を受けている可能性を示した。実験室的な複製能の経年的変化を示した論文はほとんどなく、日本における HIV-1 の進化についての見解に、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。