

氏 名	ブ ジ エ カ イ ノ セ ン ト Mboudjeka Innocent
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	人 博 第 54 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	The Pol and Env Gene Diversity of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) from Central Africa: Evidence of Two New Emerging HIV-1 Subtypes in Cameroon 中央アフリカのヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の pol, env 遺伝子の多様性 : カメルーンで新しく出現した 2 つの HIV-1 サブタイプの証明 (主査)
論文調査委員	教授 速水正憲 教授 中村榮太郎 教授 丸山圭蔵

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) はレンチウイルス亜科に属し、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因ウイルスである。HIVには、世界的に感染が広がっている病原性の強い 1 型 (HIV-1) と西アフリカに感染地域が局限して弱病原性と考えられている 2 型 (HIV-2) の存在が知られている。HIV-1 については、世界各地から分離されているウイルスの殆どは互いに遺伝的に近縁であるのに対して、アフリカ中央部の限られた地域から分離されているウイルスは遺伝的に非常に多様である。この事実は、アフリカ中央部が HIV-1 の起源地である可能性が高いことを示唆している。申請者は、HIV-1 の変異と進化および起源と伝播を解明する上で最も重要な地域と考えられるアフリカ中央部のカメルーンとコンゴ共和国において分子疫学的調査を行い、実際にどのような系統関係に属するウイルスが現在流行しているのかを解析した。

まず、両国におけるウイルス感染状況を明らかにするために、主として臨床症状から見て AIDS もしくは HIV 感染が疑われる患者から血液を採取し、抗ウイルス抗体の存在を確認した。ついで抗体陽性者の血液から比重遠心法により末梢血リンパ球を分離し、培養後もしくは直接に抽出した DNA 中のウイルス遺伝子を PCR 法により増幅し、その塩基配列を決定した。解析したウイルス遺伝子領域は、ウイルスの複製に必須で機能的な制約が強い酵素をコードすることから変異の比較的少ない pol 遺伝子領域の一部と、宿主の免疫機構から逃れるため変異が多く蓄積している外被蛋白をコードする env 遺伝子領域の一部である。得られた塩基配列情報を基に、既に報告されているウイルス株の塩基配列も含めて詳細な分子進化系統樹を作製し、総合的に HIV-1 の系統関係を明らかにした。

解析の結果、以下に述べる知見が得られた。ウイルス 59 株の env または pol 遺伝子の一部について塩基配列情報が得られ、分子系統解析により、カメルーンおよびコンゴ共和国には種々の HIV-1 サブタイプ (A, D, F, G, H) が混在していることが確認された。さらにそれらの株は系統樹上それぞれのクラスターにおいて比較的根元に近いところで分岐した株が多く存在していることが明らかとなった。このことは、両国に比較的古い時期に分岐した株が多く存在していることを意味しており、それぞれのサブタイプが昔から両国に存在していたことを示唆している。特に、コンゴでは既知のサブタイプに属さない株や、既知のサブタイプであっても世界的に分離例が少ないサブタイプ G や H が多く存在することから、中央アフリカは HIV-1 起源地である可能性が高いと考えられる。またカメルーンでは分離株の約半数近くを占めるほど優勢に流行しているサブタイプ A の存在が知られており、これは env 領域のみの解析から単純にサブタイプ A と考えられていた。しかし今回、解析した株数を増やし、また新たに pol 領域の詳細な解析を加えることにより、それが 2 種類の新しいサブタイプを含む 3 種類に分類されることが明らかとなった。このうちの一方は、最近ナイジェリアとジブチで報告され IBNG タイプと名付けられたサブタイプに近縁であり、サブタイプ A と G の複雑なモザイクパターンを示すゲノムを有するものと考えられ

る。他の一方は、env領域はサブタイプAに属するものの、pol領域は系統樹上で既知のサブタイプには属さない一群を形成した。このことから、これらは、サブタイプAと未報告のサブタイプとの組換えによって生じたものと考えられる。

以上の結果から得られた情報を総合すると、カメルーンおよびコンゴ共和国は、従来考えられているようにHIV-1の起源地として有力であることが確認された。さらに本研究で新たに得られた様々なHIV-1サブタイプの遺伝子系統解析結果は、HIV-1の変異と進化および起源と伝播を理解する上で重要な知見である。特に遺伝的に多様なタイプが混在するカメルーンにおいて、組換えによって生じたウイルスによる新しい流行サブタイプの存在が観察されたことは、HIV-1の適応戦略を考える上で貴重な情報を提供するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、その多様性が知られており、大きく分けてⅠ型（HIV-1）とⅡ型（HIV-2）とがある。その中、世界中に拡がっているHIV-1についてはM, N, Oの3つのグループが存在し、特にグループMについてはさらにAからJまでの10種類のサブタイプが報告されている。世界的に最も感染が広がっているウイルスはグループMのごく一部のサブタイプに限られている。それに対して、アフリカ中央部の国からはほとんど全てのグループおよびサブタイプが分離されていることから、HIV-1の起源地である可能性が高いと考えられている。

このようにHIV-1の進化と伝播を解明するうえで重要な地域とされているアフリカ中央部のカメルーンおよびコンゴ共和国における分子疫学調査と分子系統解析結果を本論文は報告している。両国から得られたウイルス59株についてウイルスのenvまたはpol遺伝子の一部について塩基配列を決定し、その分子系統解析により、種々のHIV-1サブタイプ（A, D, F, G, H）が混在していることが確認された。さらにそれらの株は系統樹において根本に近いところで分岐した株が多く存在していることが明らかとなった。このことは、この地域に比較的古い時期に分岐した株が多く存在していることを意味しており、それぞれのサブタイプが昔からこの地域に存在していたことを示唆している。特に、コンゴでは既知のサブタイプに属さない株や、既知のサブタイプであっても世界的に分離例が少ないサブタイプGやHが多く存在しており、中央アフリカはHIV-1の起源地である可能性が高いと考えられる。またカメルーンでは分離株の約半数を占めるほど優勢に流行しているサブタイプAの存在が知られており、これはenv領域のみの解析から単純にサブタイプAと考えられていた。しかし今回、解析した株数を増やし、また新たにpol領域の詳細な解析を加えることにより、それが2種類の新しいサブタイプを含む3種類に分類されることが明らかとなった。このうちの一方は、最近ナイジェリアとジブチで報告されIBNGタイプと名付けられたサブタイプに近縁であり、サブタイプAとGの複雑なモザイクパターンを示すゲノムを有するものと考えられた。他の一方は、env領域はサブタイプAに属するものの、pol領域は系統樹上で既知のサブタイプには属さない一群を形成した。このことから、これらはサブタイプAと未報告のサブタイプとの組換えによって生じたものと考えられた。

本研究で得られた種々のHIV-1サブタイプの遺伝子系統解析による結果は、HIV-1の起源・進化・伝播を理解する上で重要な知見である。特に両国において新たな流行株が確認されたことは、この地域における将来のワクチン開発計画に役立つと考えられる。こうした疫学情報は従来の血清学的調査のみからでは得られないものであり、分子レベルの解析による本研究の成果であると言える。また本論文は、HIVが異なるウイルス間の遺伝子の組換えにより、新たなウイルスを生じ、多様性を獲得していることを明らかにしている。このように本論文は、このウイルス群の起源や伝播に関して新たな知見を加え、このウイルス群のみならず病原性ヒトレトロウイルスの多様性を解明する上にも重要な知見と言える。本研究科において、ウイルスの変異と進化および起源と伝播を明らかにすることを主目的の一つとしている「ウイルス自然史論」からみて、本論文は資するところが大きい。

申請者は本論文の内容に関して、既に1報の論文が国際学術誌に受理されており、現在1報が投稿中である。また関連した論文5稿が筆頭著者もしくは共同著者として出版されている。本論文の価値は当該分野の研究者にも評価されている。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成11年1月13日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。