

氏 名	武 久 盾
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2111 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	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	HIV Mixed Infections and Recombination (HIVの重感染と組換え) (主査)
論文調査委員	教授 西 沢 光 昭 教授 石 本 秋 穂 教授 速 水 正 憲

論 文 内 容 の 要 旨

現在, ヒトのAIDS原因ウイルスにはHIV-1とHIV-2が知られるが, HIV-1はグループM, N, Oの3群に大別され, さらにグループMは10のサブタイプに分類されている。本研究では, HIV-1の多様性を明らかにすることを目的として, HIV-1の起源地とされる中央アフリカのカメルーンにおけるHIVの分子系統解析を行った。HIVのワクチン・治療薬の開発を困難にしている多様性獲得のメカニズムは, 逆転写の際の高頻度の複製エラーによる変異の蓄積によることが知られている。本論文は変異に加えて新しいメカニズムとして, 2つの異なるHIV間におけるウイルスゲノムの相互交換すなわち遺伝子組換え(リコンビネーション)による新たな組換えウイルス(リコンビナント)の生成が多様性獲得に寄与することを, 自然感染例より明らかにした。

カメルーンより1994, 95年のHIV感染者43検体について, 主要な中和のエピトープでありウイルスの感染性や細胞指向性に重要な役割を果たすenv遺伝子V3領域周辺と, タンパク質レベルで機能的制約を強く受けているため進化速度の遅いpol遺伝子インテグラーゼ領域の配列を解析し, 双方の分子系統樹を比較した。通常サブタイプの分類に用いられている最も進化速度の速いenv遺伝子に基づく分類では, 43例中, 中央アフリカで爆発的に浸淫しているサブタイプAが28例と最も多く, サブタイプB, C, D, E, F, G, グループO及びHIV-2サブタイプAも存在しており, 世界で見られる種々のHIV-1のほぼ全てが存在していた。発生中心地に変異が多数蓄積されているという「遺伝子中心説」がウイルスの場合もあてはまることを確認した。また, 1つのHIV-1株の異なる遺伝子に基づく分子系統樹上での位置は通常一致するが, カメルーンの3株(3/43例中, 7%)は一致しておらず, 1つのウイルスが各々異なるサブタイプに属する例が見られた。これらのウイルスは2つの異なるサブタイプのウイルスのリコンビネーションにより生じ, モザイク構造をとっているものと考えられた。3株のうち1株はpol遺伝子でサブタイプB, env遺伝子でサブタイプAに属したことからB/Aの組換えウイルスであり, 同様に他の2株もA/EとA/Gの組換えウイルスと考えられた。また, これらはpolからenv遺伝子にかけてのXL-PCRにより1つのゲノム上でモザイク構造をとっていることを確認した。自然界における高頻度の組換えウイルスの存在はカメルーンでみられたもの以外にも多くみられ, データベースに登録されているHIV-1の約10%が組換えウイルスであるとも報告されている。レトロウイルスの組換えは逆転写の際のDNA合成時に生じる。このことは2つの異なるHIVが同一個人に重感染し, しかもその感染者の同一細胞に重感染することが前提となる。カメルーンにおいては多種多様なHIV-1が存在していることから, 43例中6例で様々な重感染(HIV-1/2間, HIV-1グループM/O間, HIV-1サブタイプA/C間, C/F間, サブタイプA内, D内)が見られた。いずれも輸血, 注射薬物常習者ではない異性間交渉によっており, 1つのウイルス感染者への別のウイルスによる再感染の可能性も指摘された。さらにHIV-1グループO, サブタイプA及びDの3系統のウイルスの遺伝子を持つグループM/O間での初めての三重感染を報告した。このように, 重感染は調査した全検体中のほぼ10%の高頻度で起こっていること, また, HIV-1/2間, グループM/O間, HIV-1グループMのサブタイプ間を問わず起こりうることが示された。判定が難しいもののおそらく同一のサブタイプ内での重感染も起こり得るものと考えられた。

ある患者のHIVがこれまでに報告されたとの株に近いのかを知ることは、その感染経路の推定、また、治療方法の選択のために重要であるが、従来のenv遺伝子V3領域のみでサブタイプを決めることは組換えによりモザイクウイルスになっている可能性もあることから留意せねばならない。自然界でHIVの重感染とその結果生じる組換えウイルスが想像以上に多く見られたことから、従来考えられていたHIVを特徴付けている速い進化速度に加えて、リコンビネーションがその多様性を拡大することに大きな役割を果たしていることが示唆された。これらのことは対AIDS戦略をたてる上で、今後、留意する必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

HIV-1の遺伝的多様性の実態を明らかにすることは、その進化と伝播様式の解明、さらに効果的な予防法の確立のために重要である。本論文は、中央アフリカのカメルーンにおけるHIV-1の分子系統解析により、HIV-1の中央アフリカ起源説を確認し、異なる遺伝子型をもつ複数のウイルスが同一個人に感染している重感染例が、全調査例のうち10%の高頻度であることを示した。ついで、それらの重感染例において、遺伝子組換えにより新たなウイルスが産生されている事実を明らかにした。さらに、1人の重感染個体内における組換えにより遺伝的多様性を獲得していく過程を明らかにした。このように本研究は、従来レトロウイルスでは稀とされてきた重感染例が予測された以上に多いことを自然例から実証した。また従来、HIV-1の遺伝的多様性の獲得は、高い変異率によるものとされていたが、本論文ではそれに加えて異なるウイルス間の遺伝子組み換えにより、その多様性を一挙に拡大していることを実証し、HIV-1の遺伝的多様性の解明に貢献した。得られた知見は単にHIVの分子疫学に留まらず、将来の対エイズ戦略、特にワクチンや治療薬の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、1999年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。