

20030881

厚生労働科学研究研究費補助金

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

ゲノム情報を基盤としたエイズ病態  
制御因子の解明に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 塩田 達雄

平成 16 (2004) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
ゲノム情報を基盤としたエイズ病態制御因子の解明に関する研究	1
大阪大学微生物病研究所 教授 塩田達雄	
II. 分担研究報告	
1. エイズ病態進行に関わる宿主因子の解明に関する研究	12
大阪大学微生物病研究所 教授 塩田達雄	
2. エイズ治療薬ならびにワクチンの有効性に関わる	17
宿主因子の解明に関する研究	
東京大学医科学研究所 教授 岩本愛吉	
3. HIV 母子感染コホートにおける HIV 感染成立に関わる	22
宿主因子の解明に関する研究	
金沢大学大学院医学系研究科 教授 市村宏	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	42

ゲノム情報を基盤としたエイズ病態制御因子の解明に関する研究

主任研究者 塩田 達雄（大阪大学微生物病研究所教授）

要旨

HIV-1 感染症に関わる宿主因子について検討し、以下の知見を得た。(1) タイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいて IL4 遺伝子多型を解析したところ、女性の IL4 -589T のホモ接合の感染者において、ヘテロ接合や野生型の感染者と比べて有意に血清中の HIV-1 量が低く、CD4 細胞数が多いことが明らかになった。(2) Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いて日本人 10 名のゲノムワイドキャンを行ったところ、11558 箇所の一塩基多型の内 9728 箇所において日本人においても多型が検出することができた。(3) 旧世界サル細胞に存在する HIV-1 感染抵抗性因子の同定を目標とし、サル細胞の DNA を HIV-1 感染感受性細胞に導入して感染抵抗性の細胞株を作出できるか否かを検討したところ、実際に HIV-1 感染感受性が低下した細胞株が得られ、サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。(4) HIV プロテアーゼ阻害薬 Nelfinavir (NFV) を服用した患者について、糖・脂質代謝に関わる PGC1 遺伝子と adiponectin 遺伝子、細胞内から細胞外への NFV の能動輸送に関わる ABCB1 遺伝子について SNPs をタイピングして臨床経過との関連を調べた。PGC1 遺伝子のプロモーターに存在する SNP と NFV 服用開始後の血糖値が統計学的に有意な関連を示した。Adiponectin 遺伝子の 2 つの SNPs と副作用としてのリポジストロフィーや肥満と統計学的に有意な関連が明らかになった。ABCB1 遺伝子の SNP が細胞内での NFV の半減期に影響することが明らかになった。(5) タイ国ランパンにおけるコホート調査において HIV 粒子の補足とウイルスの体内伝播に関与する膜タンパク質をコードする CD209L 遺伝子のエクソン 5 にある SNP を調べたところ、変異型が感染者の配偶者である非感染者において有意に多かったため、この遺伝型は HIV 感染に対し抵抗性であると思われた。(6) ケニア西部の逆転写酵素阻害剤ジドブジン(Zdv)短期投与による HIV 母子感染予防のコホート研究において、CCR5 プロモーター領域内の -2554 が T/T である児は G/G である児に比べて、また -2132 が T/T である児は C/C である児に比べて母子感染の危険が増大する傾向が認められた。

A. 研究目的

エイズの病態ならびに進行速度は感染者ごとに大きく異なり、感染後急激に CD4 陽性細胞数の減少をみる感染者から 10 年以上発症しない感染者まで様々である。また、HIV-1 感染感受性自体にも個人差が存在する。本研究は、多数の HIV-1 感染者および非感染者について、HIV-1 の生活環に関わる様々な宿主因子の遺伝的多型を検討し、病態進行や

HIV-1 感染感受性の違いを決定する宿主側の因子を明らかにすることを目的とする。また抗 HIV 薬の有効性や副作用、さらには抗 HIV-1 薬投与によって低下する HIV-1 特異的免疫反応を維持するための治療ワクチンの有効性を決定する宿主因子の同定も重要な課題である。本年度は以下の 6 点を具体的な研究目的とした。

(1) タイ国ランパン県に設立された HIV-1 感

染者コホートにおいて、先に本分担研究者らが HIV-1 感染症の病態進行の遅延と関連することを見出した IL4 プロモーター内の遺伝子多型 IL4 -589T を解析し、この遺伝子多型と血清中のウイルス量ならびに CD4 陽性 T 細胞数との関連を明らかにすることを目的とした。

(2) 日本人 HIV-1 感染者においてエイズ病態進行の個人差と関連する遺伝的多型を網羅的に検索するための予備的検討として、欧米人の一塩基多型のデータベースに基づいて構築された Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array が、多型の種類と頻度が欧米人とは大きく異なる日本人でも使用可能か否かを明らかにすることを目的とした。

(3) HIV-1 はカニクイザル、アカゲザル等の旧世界サル細胞には感染せず、ワクチン開発の大きな障害となっている。旧世界サル細胞には HIV-1 の細胞侵入直後の過程を阻害する因子が存在するものと考えられている。その HIV-1 感染抵抗性因子の同定を目標とし、本年度は、サル細胞の DNA を HIV-1 感染感受性細胞に導入することにより、サル細胞の感染抵抗性の表現形を感染感受性細胞に付与できるか否かを明らかにすることを目的とした。

(4) peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator 1(PGC1) は様々な転写因子と協同して糖・脂質代謝に関わることが知られている。Adiponectin は脂肪細胞から分泌されるホルモンで、糖・脂質代謝に関与することが明らかになっている。ABCB1 遺伝子は MDR1 タンパク質をコードし

ている。HIV プロテアーゼの阻害薬は MDR1 によって様々な組織・細胞で細胞内から細胞外へくみ出されていることが知られている。そこでこれらの遺伝子多型とプロテアーゼ阻害剤による副作用発現との関係を明らかにすることを目的とした。

(5) CD209L は、II 型膜タンパク質で細胞外領域が HIV 粒子を捕捉して細胞表面に HIV 粒子を濃縮し、それら HIV 粒子を CD4 陽性リンパ細胞に渡し、ウイルスの体内伝播を盛んにするとされている。CD209L が個体間の HIV-1 の伝搬に関わるか否かを明らかにすることを目的として、タイ国ランバンの HIV-1 感染者の配偶者である HIV-1 非感染者において CD209L 遺伝子の多型の有無を検討した。

(6) HIV 母子感染例の大半を占めるアフリカにおいて、宿主因子が HIV 母子感染に与える影響を調査した報告は少なく、その評価は確立していない。本研究では HIV コレセプター遺伝子多型に着目し、ケニア西部において短期 zidovudine (ZDV) 投与による HIV 母子感染予防のコホート研究において、遺伝子多型と HIV 母子感染及び感染後の病態進行速度との関係を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

(1) タイ国ランバンのコホートに登録された HIV-1 感染者 595 名について、IL4 遺伝子多型を PCR-RFLP 法で解析した。CD4 細胞数ならびに血清中のウイルス量は常法により測定し、ノンパラメトリックな Kruskal-Wallis の方法で統計学的検定を行った。

(2) 検体提供者の末梢血単核細胞から常法に従いゲノム DNA を抽出した。Affymetrix 社のプロトコールに従い、ゲノム DNA を部分切断、アダプター付加、PCR 増幅、蛍光色素標識の後、Gene Chip Human Mapping 10K Array に一晩ハイブリダイズさせ、Affymetrix 社製のスキャナーでデータを取得し、解析した。

(3) チミジンキナーゼ活性を欠損するハムスター由来の TK-TS13 細胞は、水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質 (VSV-G) を用いた HIV-1 ベクターに感受性を示す。この TK-TS13 細胞に、アフリカミドリザル腎臓由来の CV1 細胞の全 DNA を導入して形質転換し、VSV-G を用いて単純ヘルペス 1 型ウイルスの チミジンキナーゼ 遺伝子を発現する HIV-1 ベクターを感染させ、BudR で チミジンキナーゼ 陰性細胞を選別した。得られた生残細胞の中から HIV-1 感染感受性が確かに低下した細胞株をさらに GFP を発現する HIV-1 ベクターを用いて選別した。

(4) PGC1、Adiponectin、ABCB1 の 3 遺伝子については東京大学医科学研究所付属病院を受診した約 80 名の HIV 感染者を対象とし、ABI PRISM SNaPshot Multiplex Kit (PE Biosystems, Foster City, Calif. USA) を用いて遺伝子型を決定した。統計学的な解析は、定法に従った。

(5) CD209L 遺伝子については、タイ国ランパンにおけるコホート調査に参加している HIV-1 感染者とその配偶者である非感染者を対象とした。

(6) 1996 年から 2001 年にかけて、ケニア西部の田舎で行われた「短期 ZDV 投与によ

る HIV 母子感染予防のコホート研究に参加した抗 HIV 抗体陽性の妊婦から生まれた小児のうち、HIV 感染の有無及び出生後 2 年間の生死が確認できた小児 147 名を対象とした。このうち、短期 ZDV 投与を受けた母親から生まれた小児は 114 名、短期 ZDV 投与を受けていない母親から生まれた小児は 33 名であった。あらかじめ児の末梢血リンパ球から抽出された DNA を用い、PCR 法を用いて目的の SNP を含む領域をそれぞれ増幅した。次に、ダイレクトシーケンス法などを用いて CCR5 のプロモーター領域の遺伝子多型を決定した。

(倫理面への配慮)

HIV-1 感染者ならびに非感染者の検体を使用するにあたって、検体の提供者には遺伝子解析を行うことを含めて十分に説明を行い、書面による同意を得られた場合のみを解析の対象とし、検体は匿名化して個人情報が特定できないようにして扱った。

## C. 研究結果

(1) タイ国ランパンの 595 名の HIV-1 感染者の IL4 遺伝子多型を決定したところ、IL4-589T のホモ接合が 364 名、ヘテロ接合が 207 名、IL4-589C のホモ接合が 24 名で、多型の頻度は 78.6% にものぼり、タイにおいてはこの遺伝子多型が多く存在することが明らかになった。IL4-589T の多型と、それぞれの感染者がコホートに登録された時点での血清中の HIV-1 量との関連を解析したところ、女性においてのみ、IL4-589T のホモ接合の感染者で平均 4.71 log copy、ヘテロ接合の感染者

で4.89、IL4 -589Cのホモ接合の感染者で5.07であり、IL4 -589Tを持っていると有意に血清中のHIV-1量が低いことが明らかになった (P=0.016)。またCD4細胞数も、ホモ接合の感染者で平均302個/ $\mu$ l、ヘテロ接合で264個、IL4 -589Cのホモ接合で224個であり、IL4 -589Tを持っていると有意にCD4細胞数が多かった (P=0.040)。

(2) Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いて日本人 10 名の 11558 箇所の一塩基多型を検討した。11558 箇所の一塩基多型のうち、調べた 10 検体とも遺伝子型を決定できたのは 8632 箇所、逆に 1 検体も決定できなかったのはわずか 6 箇所であり、DNA チップ上に配置された一塩基多型の 93%以上を、80%の検体で決定出来たことになる。

アリル頻度が 0 より大きく 1 より小さいものの、すなわち調べた 10 検体中に何らかの頻度で多型が実際に存在した部位は 9734 箇所であり、日本人においてもチップ上に配置された一塩基多型のうち 84%以上の箇所で多型を検出できたことになる。

10 検体とも遺伝子型を決定できた 8632 箇所のうちアリル頻度が 0.2 から 0.8 の間のものについて、染色体上で隣接する 10 箇所の部位の間で、10 検体とも全く同一の遺伝子型を示す部位のペアを検索したところ、350 組のペアが検出された。これらの一塩基多型のペアは連鎖不平衡にあると考えられる。これら連鎖不平衡が検出された一塩基多型のペアの間の平均距離は 18647 塩基、100K 塩基を超えるペアが 14 組、最長は 793K 塩基であった。

興味深いことにこの 739K 塩基の中間にある 5 箇所の多型部位では、遺伝子型が全く異なるパターンを示した。

(3) チミジンキナーゼ遺伝子を発現する HIV-1 ベクターを感染させ、BudR で選別して得た生残細胞の一部は、確かに GFP を発現する HIV-1 ベクターの感染感受性が低下していた。最近、サル細胞をサイクロスポリン A で処理すると HIV-1 感染感受性が回復することが報告されたが、今回得られた HIV-1/GFP 感染感受性の低下した細胞をサイクロスポリン A で処理すると、サル細胞と同様に、HIV-1/GFP の感染感受性が回復した。従ってこの細胞株にはサル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性因子が導入されたものと考えられる。

(4) *PGC1* 遺伝子のプロモーター領域の SNP について治療前の血糖は T/T 群よりも C/C 群で高かったが、NFV 治療後には C/C 群でむしろ低下していた。

NFV 投与後 1 年後リポディストロフィーのある患者群で adiponectin 遺伝子の 2 ヶ所の SNPs (IMS-JST 129671, 013727) と adiponectin 濃度に統計的有意差がみられた。そこで BMI を 22 以上 (肥満) の患者でそろえてみると治療後 (NFV 服用開始 1 年後) の血中 adiponectin 濃度は SNP (IMS-JST 013727) のある群で有意に低下していた。従ってこの SNP と adiponectin 濃度の関係深いことが示唆された。

これらの患者の一部から EB ウイルスを用いて不死化し樹立した B 細胞株を用いて細胞内から細胞外への NFV の排出を調べたところ、細胞内から迅速に排出される第 1 相とそ

の後緩やかに排出される第2相の2相性の排出パターンを示した。第2相における Nelfinavir の半減期は ABCB1 遺伝子エキソン26のSNPがT/Tの細胞の方がC/Cの細胞よりもおよそ3倍短かった。

(5)タイ国ランパンにおけるコホート調査において CD209L 遺伝子のエクソン5にあるSNPを調べた。変異型が非感染者において有意に多かった。この遺伝型は HIV 感染に対し抵抗性であると思われる。

(6)ケニアの母子感染予防コホートにおいて、CCR5 プロモーター内の SNP について児の遺伝子型(変異を両染色体上に持つ児、片側の染色体上に持つ児、変異を持たない児)と HIV 母子感染の有無との関係を 3×2 分割表を用いて検討した。その結果、統計学的に有意ではなかったものの、ZDV 投与群の児において CCR5 プロモーター領域内の-2554 G/T 及び-2132 C/T の遺伝子型が HIV 母子感染の有無に影響する傾向(-2554 G/T;  $p=0.11$ , -2132 C/T;  $p=0.09$ )がみられた。

各々の SNP について、「変異を両染色体上に持たない児」と「変異を両染色体上に持つ児」とを比較した。「変異を両染色体上に持つ児」における HIV-1 母子感染のオッズ比及び95% CI (confidential interval)を計算したところ、ZDV 投与群において CCR5 プロモーター領域内の-2554 G/T に T/T を持つ児は G/G を持つ児に比べて有意に母子感染の危険が高かった(オッズ比=26.5、95% CI[1.18,594.6])。また、-2132 C/T に T/T を持つ児は C/C を持つ児に比べて有意に母子感染の危険が高かった(オッズ比=21、95%

CI[1.04,423.5])。

その他の SNP については HIV 母子感染率への影響は認められなかった。

#### D. 考察

(1)タイ国ランパンのコホートにおいては、男性感染者の多くが登録された時点ですでにエイズを発症しており、特に感染初期にエイズ発症遅延効果を示すと考えられる IL4 -589T の効果が男性では認められなかったものと思われる。現在、このコホートの HIV-1 感染者をさらに追跡している。

(2) Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array は1万箇所以上の一塩基多型を網羅的に検討できる DNA チップではあるが、欧米で開発されたため、多型の種類や頻度が大きく異なるアジア人種で使用可能かどうか心配されたが、本研究により、アジア人種でも十分使用できることが明らかになった。また、本研究により連鎖不平衡が検出された最大距離は800K塩基近い。欧米人において報告にある連鎖不平衡が到達する最大距離は約200K塩基であることから、日本人においては連鎖不平衡の距離が欧米人より長い可能性が考えられる。

来年度以降、日本人 HIV-1 感染者の検体についてこのチップを使用し、病態進行の遅延と相関する一塩基多型を網羅的に検索する予定にしている。

(3)サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。現在、組み込まれたサルゲノムの構造を解析してい

る。

(4)プロテアーゼ阻害薬であるNFVによる治療開始後の糖代謝異常にPGC1遺伝子が関わることを示唆された。脂質代謝（リポジトロフィー）に関わるadiponectinの濃度にadiponectin自身のSNPsが関わっていることも示唆された。いずれも比較的少ない対象から統計的に有意な差が認められたので、今後はさらに対象人数を増やして信頼精度を高める。

(5)CD209Lのエクソン5のSNPはアミノ酸置換をもたらす。この置換によってCD209L分子の機能に変化が起こるかどうか、分子メカニズムについても研究を進めたい。CD209Lと同様の機能を有するCD209遺伝子におけるSNPsについても今後検討する予定である。

(6)本研究ではHIVコレセプターCCR5の遺伝子多型のうち、Africanに存在することが既に報告されているものについてHIV母子感染率及び感染児の予後との関係を検討した。その結果、CCR5プロモーター領域内の-2554 G/T及び-2132 C/Tについては、ZDV投与群においてT/Tを持つ児の母子感染率が高い傾向がみられた。

CD4陽性T細胞上のCCR5の発現量は、翻訳領域に変異を持たない個体においても個人差があることが知られている。この理由として、CCR5プロモーター領域内の変異によってプロモーター活性が変化し、CCR5の発現量に個人差が生じている可能性が考えられている。実際、CCR5プロモーター領域内の-2554を含む領域に転写制御因子NF- $\kappa$ B/Rel

ファミリーが結合すること、また、-2554のGからTへの変化はこれらの転写制御因子との親和性を高めることがEMSA (electrophoretic mobility shift assay)による実験で明らかになっている。本研究では、ZDV投与群の-2554にT/Tを持つ児はG/Gを持つ児に比べて母子感染率が高い傾向を示していた。よって、-2554にT/Tを持つ個体ではプロモーター活性が上昇し、HIV感受性が增大する可能性が考えられた。

CCR5プロモーター領域内の-2132 C/Tについては、African Americanにおいて-2132がT/Tである児の母子感染率(47.6%)がC/Cである児の母子感染率(13.4%)に比べて有意に高かったという報告がある。また、Africanを対象とした別の研究においても、同様の傾向が報告されている。本研究でみられた傾向は、これらの報告と一致していた。以上のことから、-2554 G/T及び-2132 C/TがHIV母子感染に影響を及ぼす宿主因子である可能性が示唆される。今後、さらに対象児数を増やしてこれらのSNPを検討し、本研究でみられた傾向を確認したい。

## E. 結論

(1)タイ国ランパン県のHIV-1感染者のコホートにおいて、女性においてのみIL4 -589Tが血清中HIV-1量の低値ならびにCD4陽性細胞数の高値と相関することが明らかになり、先に著者らがフランス人HIV-1感染者の解析からエイズ発症の遅延と相関することを見出したこの多型がタイにおいてもエイズ発症を抑制する方向に働く可能性が示唆された。



(2) 日本人においても Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いたゲノムワイドスキャンが可能であることが明らかとなった。

(3) サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。

(4) 日本人 HIV-1 感染者の遺伝子解析により、抗 HIV プロテアーゼ阻害薬による治療の効果、副作用に関わる可能性のある SNPs を見いだした。

(5) タイ国ランパン県の HIV-1 感染者の配偶者である HIV-1 非感染者の遺伝子解析により、HIV 感染の成立に関わる可能性のある遺伝子を見いだした。

(6) ケニアの母子感染予防コホートの遺伝子解析により、CCR5 プロモーター領域内の -2132T/T 及び -2554T/T が African において HIV 母子感染の危険を増大する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報  
該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A. and Shioda, T. Possible role of dimerization in Human Immunodeficiency virus type 1 genome packaging. *J. Virol.* 77:4060-4069 (2003).

Matano, T., Kano, M., Takeda, A.,

Nakamura, H., Nomura, N., Furuta, Y., Shioda, T. Nagai, Y. No significant enhancement of protection by Tat-expressing Sendai viral vector-booster in a macaque AIDS model. *AIDS.* 17:1392-1394 (2003).

Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. *AIDS.* In press.

Takahashi, T., Goto, M., Kanda, T., and Iwamoto, A. Utility of testing bronchoalveolar lavage fluid for cryptococcal ribosomal DNA. *J Int Med Res* 31:324-329, 2003.

Yamada, T., Kaji, N., Odawara, T., Chiba, J., Iwamoto, A., and Kitamura, Y. Proline 78 is crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human-leukocyte antigen. *J. Virol.* 77:1589-1594, 2003.

Tsunetsugu-Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana-Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., and A. Iwamoto. Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55(gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag-specific

- CD8(+) T cells by cross-presentation of DCs. *J Virol* 77:10250-9, 2003.
- Endo, T., Miura, T., Koibuchi, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Odawara, T., Goto, M., Ajisawa, A., Iwamoto, A., and Nakamura, T. Molecular analysis of human herpesvirus 8 using single nucleotide polymorphisms in open reading frame 26. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2492-2497, 2003.
- Miura, T., Goto, M., Hosoya, N., Odawara, T., Kitamura, Y., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Depletion of mitochondrial DNA in HIV-1 infected patients and its amelioration by antiretroviral therapy. *J. Med. Virol.* 70:497-505, 2003.
- Koibuchi, T., Nakamura, T., Miura, T., Endo, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Kim, H-S., Wataya, Y., Washizaki, K., Yoshikawa, K., and Iwamoto, A. Acute disseminated encephalomyelitis following *Plasmodium vivax* malaria. *J. Infect. Chemother.* 9:254-256, 2003.
- Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A., and Akagawa, K.S. CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP $\beta$  represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophage to M-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003.
- Yokomaku, Y., Miura, H., Tomiyama, H., Kawana-Tachikawa, A., Takiguchi, M., Nagai, Y., Iwamoto, A., Matsuda, Z., and Ariyoshi, K. Impaired epitope processing and presentation as a major escape mechanism from CTL recognition in HIV-1 infection. *J. Virol.* In press, 2004.
- Yamada, T., Watanabe, N., Nakamura, T and Iwamoto, A. Antibody-dependent cellular cytotoxicity via a humoral immune epitope of Nef protein expressed on the cell surface. *J. Immunology* In press, 2004.
- Songok EM, Ichimura H, et al.: Active generation and selection for intersubtype A/D recombinant forms of HIV in a dually infected patient in Kenya. **AIDS Res Hum Retroviruses** (in press).
- Songok EM, Ichimura H, et al.: Experiences on the use of short course zidovudine to prevent perinatal transmission of HIV in rural Kenya. **Am J Trop Med Hyg.**69(1):8-13, 2003.
- Ndembi N, Ichimura H, et al.: HIV-1 infection in Pygmy hunter gatherers is from contact with Bantu rather than with

nonhuman primates. **AIDS Res Hum Retroviruses** 19(5): 161-5, 2003.

Songok EM, Ichimura H, et al.: Identification of Env CRF 10 among HIV Variants Circulating in Rural Western Kenya. **AIDS Res Hum Retroviruses** 19(2):435-9, 2003.

## 2. 学会発表

Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. 2003 International Meeting of the Institute of Human Virology (Baltimore). Abstract 209 (2003).

Dayong Zhu, Hitomi Taguchi-Nakamura, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto, and Yoshihiro Kitamura. Single nucleotide polymorphisms of the multidrug resistance transporter 1 affect intracellular concentration of nelfinavir, a HIV protease inhibitor in lymphoblastoid cell lines. The 10th East Asian Joint Symposium on Biomedical Research, Kyoto, 2003年11月

HIV-1 ゲノム二量体化に関する解析。櫻木淳一、塩田達雄。第 51 回日本ウイルス学会学術集会（京都）。WS08-03。

CCR2 遺伝子多型とエイズ病態進行遅延効果。

中山英美、田中勇悦、岩本愛吉、永井美之、塩田達雄。第 51 回日本ウイルス学会学術集会（京都）。IIaA02。

HIV-1 ゲノム二量体化およびパッケージングに関する解析。櫻木淳一、塩田達雄。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。001。

糖鎖欠失 SIV の新規 attenuated virus としての性質。杉本智恵、保富康宏、塩田達雄、山本直樹、永井美之、森一泰。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。106。

Env エイズワクチンにおける糖鎖の重要性。森一泰、杉本智恵、中山英美、塩田達雄、草川 茂、武部 豊、保富康宏、永井美之。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。111。

ヒト樹状細胞への遺伝子導入効率の検討：センダイウイルスベクターとアデノウイルスベクターの比較。細谷紀彰、三浦聡之、立川愛、塩田達雄、小田原隆、中村哲也、北村義浩、狩野宗英、加藤篤、弘中孝史、長谷川護、永井美之、岩本愛吉。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。195。

CCR2 遺伝子多型のエイズ病態進行遅延効果。中山英美、田中勇悦、岩本愛吉、永井美之、塩田達雄。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。260。

HIV 母子感染および病態進行に影響を及ぼす宿主因子の検討。小林かな。Songok Elish,

Lwembe Raphael, 大石功、影山誠二、塩田達雄、木村和子、市村宏。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。262。

Lihana RW, Ichimura H, et al.: Prevalence of HIV recombinants and subsubtypes among patients attending a sexually transmitted disease clinic in Nairobi (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

Lwembe RM, Ichimura H, et al.: Evolution and dominance of a new HIV strain from a patient previously infected with two subtypes in Western Kenya (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

Genga IO, Ichimura H, et al.: Prevalence of human herpes virus type 8 (HHV-8) among STD patients in Nairobi and its correlation with HIV infection (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

Kibaya RM, Ichimura H, et al.: The effect of short course Zidovudine treatment on selection of HIV variants during vertical transmission (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

Songok EM, Ichimura H, et al.: A country practice: Experiences on the use of short course Zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV in rural Africa (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

Lwembe RW, Ichimura H, et al.: Evolution and dominance of a new HIV strain from a patient previously infected with two subtypes in Western Kenya (13<sup>th</sup> ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

デンビニケース、市村 宏 他 4 名 : Emergence of new forms of human immunodeficiency virus type 1 in Cameroon (第 51 回日本ウイルス学会総会 平成、15 年 10 月、京都)。

竹村太地郎、市村 宏、三浦智行、他7名 : 中央アフリカ (コンゴ民主共和国) に生息するブラックマンガベイにおける新規 S I V (S I V bkm) の解析。(第51回日本ウイルス学会総会、平成15年10月、京都)。

Lwembe Raphael, 市村 宏、他6名 : Genetic Diversity of HIV in western Kenya (第17回日本エイズ学会総会、平成15年11月、神戸)。

井戸栄治、市村 宏、速水正憲、他6名 : コンゴ共和国におけるピグミー族の H I V 保有状況 (第17回日本エイズ学会総会、平成15年11月、神戸)。

景山誠二、市村 宏 : フィリピンの H I V 感染拡大要因、H C V 感染集団の発見 (第17回日本エイズ学会総会、平成15年11月、神戸)。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし

エイズ病態進行に関わる宿主因子の解明に関する研究

主任研究者 塩田 達雄（大阪大学微生物病研究所教授）

要旨

HIV-1 感染症に関わる宿主因子について検討し、以下の知見を得た。

(1) HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の発現を抑制するサイトカイン IL4 のプロモーター内多型 IL4 -589T は、フランス人 HIV-1 感染者集団においてエイズ発症の遅延と相関する。本年度は、タイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいてこの遺伝子多型を解析した。その結果、女性においてのみ、IL4 -589T のホモ接合の感染者において、ヘテロ接合や野生型の感染者と比べ、有意に血清中の HIV-1 量が低く、CD4 細胞数が多いことが明らかになった。本コホートにおいては、男性感染者の多くが登録された時点ですでにエイズを発症しており、特に感染初期にエイズ発症遅延効果を示すと考えられる IL4 -589T の効果が男性では認められなかったものと思われる。

(2) 日本人 HIV-1 感染者においてエイズ病態進行の個人差と相関する遺伝的多型を網羅的に検索するための予備的検討として、欧米人の一塩基多型のデータベースに基づいて構築された Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いて日本人 10 名のゲノムワイドスキャンを行った。その結果、Gene Chip 上に配置された 11558 箇所の一塩基多型の内、9728 箇所において日本人においても多型が検出することができた。従って、日本人においてもこの Gene Chip を用いたゲノムワイドスキャンが可能であることが明らかとなった。

(3) HIV-1 はカニクイザル、アカゲザル等の旧世界サルには感染せず、ワクチン開発の上で大きな障害になっている。旧世界サルの細胞には HIV-1 の細胞侵入直後の過程を阻害する因子が存在するものと考えられているが、その HIV-1 感染抵抗性因子の同定を目標とし、サル細胞の DNA を HIV-1 感染感受性細胞に導入して感染抵抗性の細胞株を作出できるか否かを検討した。その結果、HIV-1 感染感受性が低下した細胞株が得られ、サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。現在、組み込まれたサルゲノムの構造を解析している。

A. 研究目的

エイズの病態ならびに進行速度は感染者ごとに大きく異なり、感染後急激に CD4 陽性細胞数の減少をみる感染者から 10 年以上発症しない感染者まで様々である。また、HIV-1 感染感受性自体にも個人差が存在する。本研究は、多数の HIV-1 感染者および非感染者について、HIV-1 の生活環に関わる様々な宿主因子の遺伝的多型を検討し、病態進行や HIV-1 感染感受性の違いを決定する宿主側の

因子を明らかにすることを目的とする。本年度は以下の 3 点を具体的な研究目的とした。

(1) タイ国ランパン県に設立された HIV-1 感染者コホートにおいて、先に本分担研究者らが HIV-1 感染症の病態進行の遅延と相関することを見出した IL4 プロモーター内の遺伝子多型 IL4 -589T を解析し、この遺伝子多型と血清中のウイルス量ならびに CD4 陽性 T 細胞数との関連を明らかにすることを目的とした。

(2) 日本人 HIV-1 感染者においてエイズ病態進行の個人差と相関する遺伝的多型を網羅的に検索するための予備的検討として、欧米人の一塩基多型のデータベースに基づいて構築された Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array が、多型の種類と頻度が欧米人とは大きく異なる日本人でも使用可能か否かを明らかにすることを目的とした。

(3) HIV-1 はカニクイザル、アカゲザル等の旧世界サルの細胞には感染せず、ワクチン開発の大きな障害となっている。旧世界サルの細胞には HIV-1 の細胞侵入直後の過程を阻害する因子が存在するものと考えられている。その HIV-1 感染抵抗性因子の同定を目標とし、本年度は、サル細胞の DNA を HIV-1 感染感受性細胞に導入することにより、サル細胞の感染抵抗性の表現形を感染感受性細胞に付与できるか否かを明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

(1) タイ国ランパンのコホートに登録された HIV-1 感染者 595 名について、IL4 遺伝子多型を PCR-RFLP 法で解析した。CD4 細胞数ならびに血清中のウイルス量は常法により測定し、ノンパラメトリックな Kruskal-Wallis の方法で統計学的検定を行った。

(2) 検体提供者の末梢血単核細胞から常法に従いゲノム DNA を抽出した。Affymetrix 社のプロトコールに従い、ゲノム DNA を部分切断、アダプター付加、PCR 増幅、蛍光色素標識の後、Gene Chip Human Mapping 10K Array に一晩ハイブリダイズさせ、Affymetrix 社製のスキャナー

でデータを取得し、解析した。

(3) チミジンキナーゼ活性を欠損するハムスター由来の TK-TS13 細胞は、水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質 (VSV-G) を用いた HIV-1 ベクターに感受性を示す。この TK-TS13 細胞に、アフリカミドリザル腎臓由来の CV1 細胞の全 DNA を導入して形質転換し、VSV-G を用いて単純ヘルペス 1 型ウイルスの チミジンキナーゼ 遺伝子を発現する HIV-1 ベクターを感染させ、BudR で チミジンキナーゼ 陰性細胞を選別した。得られた生残細胞の中から HIV-1 感染感受性が確かに低下した細胞株をさらに GFP を発現する HIV-1 ベクターを用いて選別した。

(倫理面への配慮)

HIV-1 感染者ならびに非感染者の検体を使用するにあたって、検体の提供者には遺伝子解析を行うことを含めて十分に説明を行い、書面による同意を得られた場合のみを解析の対象とし、検体は匿名化して個人情報特定できないようにして扱った。日本人 HIV-1 感染者の遺伝子解析は平成 13 年に大阪大学研究倫理審査委員会の承認を得た。ランパンにおける HIV-1 感染者のコホート研究はタイ国政府の倫理委員会から 1999 年 12 月に承認を得た。

## C. 研究結果

(1) タイ国ランパンの 595 名の HIV-1 感染者の IL4 遺伝子多型を決定したところ、IL4-589T のホモ接合が 364 名、ヘテロ接合が 207 名、IL4-589C のホモ接合が 24 名で、多型の頻度は 78.6% にものぼり、タイにおいてはこ

の遺伝子多型が多く存在することが明らかになった。IL4 -589Tの多型と、それぞれの感染者がコホートに登録された時点での血清中のHIV-1量との関連を解析したところ、女性においてのみ、IL4 -589Tのホモ接合の感染者で平均4.71 log copy、ヘテロ接合の感染者で4.89、IL4 -589Cのホモ接合の感染者で5.07であり、IL4 -589Tを持っていると有意に血清中のHIV-1量が低いことが明らかになった (P=0.016)。またCD4細胞数も、ホモ接合の感染者で平均302個/μl、ヘテロ接合で264個、IL4 -589Cのホモ接合で224個であり、IL4 -589Tを持っていると有意にCD4細胞数が多かった (P=0.040)。

(2) Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いて日本人 10 名の 11558 箇所の一塩基多型を検討した。11558 箇所の一塩基多型のうち、調べた 10 検体とも遺伝子型を決定できたのは 8632 箇所、逆に 1 検体も決定できなかったのはわずか 6 箇所であり、DNA チップ上に配置された一塩基多型の 93%以上を、80%の検体で決定出来たことになる。

アレル頻度が 0 より大きく 1 より小さいものの、すなわち調べた 10 検体中に何らかの頻度で多型が実際に存在した部位は 9734 箇所であり、日本人においてもチップ上に配置された一塩基多型のうち 84%以上の箇所が多型を検出できたことになる。

10 検体とも遺伝子型を決定できた 8632 箇所のうちアレル頻度が 0.2 から 0.8 の間のものについて、染色体上で隣接する 10 箇所の部位の間で、10 検体とも全く同一の遺伝子型を

示す部位のペアを検索したところ、350 組のペアが検出された。これらの一塩基多型のペアは連鎖不平衡にあると考えられる。これら連鎖不平衡が検出された一塩基多型のペアの間の平均距離は 18647 塩基、100K 塩基を超えるペアが 14 組、最長は 793K 塩基であった。興味深いことにこの 739K 塩基の中間にある 5 箇所の多型部位では、遺伝子型が全く異なるパターンを示した。

(3) チミジンキナーゼ遺伝子を発現する HIV-1 ベクターを感染させ、BudR で選別して得た生細胞の一部は、確かに GFP を発現する HIV-1 ベクターの感染感受性が低下していた。最近、サル細胞をサイクロスポリン A で処理すると HIV-1 感染感受性が回復することが報告されたが、今回得られた HIV-1/GFP 感染感受性の低下した細胞をサイクロスポリン A で処理すると、サル細胞と同様に、HIV-1/GFP の感染感受性が回復した。従ってこの細胞株にはサル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性因子が導入されたものと考えられる。

#### D. 考察

(1) タイ国ランパンのコホートにおいては、男性感染者の多くが登録された時点ですでにエイズを発症しており、特に感染初期にエイズ発症遅延効果を示すと考えられる IL4 -589T の効果が男性では認められなかったものと思われる。現在、このコホートの HIV-1 感染者をさらに追跡している。

(2) Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array は 1 万箇所以上の一塩基多型を網羅的に検討できる DNA チップで



はあるが、欧米で開発されたため、多型の種類や頻度が大きく異なるアジア人種で使用可能かどうか心配されたが、本研究により、アジア人種でも十分使用できることが明らかになった。また、本研究により連鎖不平衡が検出された最大距離は 800K 塩基近い。欧米人において報告にある連鎖不平衡が到達する最大距離は約 200K 塩基であることから、日本人においては連鎖不平衡の距離が欧米人より長い可能性が考えられる。

来年度以降、日本人 HIV-1 感染者の検体についてこのチップを使用し、病態進行の遅延と相関する一塩基多型を網羅的に検索する予定にしている。

(3) サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。現在、組み込まれたサルゲノムの構造を解析している。

#### E. 結論

(1) タイ国ランパン県の HIV-1 感染者のコホートにおいて、女性においてのみ IL4 -589T が血清中 HIV-1 量の低値ならびに CD4 陽性細胞数の高値と相関することが明らかになり、先に著者らがフランス人 HIV-1 感染者の解析からエイズ発症の遅延と相関することを見出したこの多型がタイにおいてもエイズ発症を抑制する方向に働く可能性が示唆された。

(2) 日本人においても Affymetrix 社製 Gene Chip Human Mapping 10K Array を用いたゲノムワイドスキャンが可能であることが明らかとなった。

(3) サル細胞の持つ HIV-1 感染抵抗性を、DNA トランスフェクションにより感染感受性細胞に付与できたことが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A. and Shioda, T. Possible role of dimerization in Human Immunodeficiency virus type 1 genome packaging. *J. Virol.* 77:4060-4069 (2003).

Matano, T., Kano, M., Takeda, A., Nakamura, H., Nomura, N., Furuta, Y., Shioda, T. Nagai, Y. No significant enhancement of protection by Tat-expressing Sendai viral vector-booster in a macaque AIDS model. *AIDS.* 17:1392-1394 (2003).

Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. *AIDS.* In press.

##### 2. 学会発表

Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. 2003 International

Meeting of the Institute of Human Virology (Baltimore). Abstract 209 (2003).

HIV-1 ゲノム二量体化に関する解析。櫻木淳一、塩田達雄。第 51 回日本ウイルス学会学術集会（京都）。WS08-03。

CCR2 遺伝子多型とエイズ病態進行遅延効果。中山英美、田中勇悦、岩本愛吉、永井美之、塩田達雄。第 51 回日本ウイルス学会学術集会（京都）。IIaA02。

HIV-1 ゲノム二量体化およびパッケージングに関する解析。櫻木淳一、塩田達雄。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。001。

糖鎖欠失 SIV の新規 attenuated virus としての性質。杉本智恵、保富康宏、塩田達雄、山本直樹、永井美之、森一泰。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。106。

Env エイズワクチンにおける糖鎖の重要性。森一泰、杉本智恵、中山英美、塩田達雄、草川 茂、武部 豊、保富康宏、永井美之。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。111。

ヒト樹状細胞への遺伝子導入効率の検討：センドライウイルスベクターとアデノウイルスベクターの比較。細谷紀彰、三浦聡之、立川愛、塩田達雄、小田原隆、中村哲也、北村義浩、狩野宗英、加藤篤、弘中孝史、長谷川護、永井美之、岩本愛吉。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。195。

CCR2 遺伝子多型のエイズ病態進行遅延効果。中山英美、田中勇悦、岩本愛吉、永井美之、塩田達雄。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。260。

HIV 母子感染および病態進行に影響を及ぼす宿主因子の検討。小林かな。Songok Eliah、Lwembe Raphael、大石功、影山誠二、塩田達雄、木村和子、市村宏。第 17 回日本エイズ学会学術集会（神戸）。262。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし

#### 研究要旨

HIV の感染成立（HIV 感受性）や抗 HIV 薬による副作用の個人差が、さまざまな遺伝子の特定部位の単塩基多型(SNPs) が密接に関連していると予想されている。東京大学医科学研究所付属病院を受診した HIV 感染者のうち HIV プロテアーゼ阻害薬 Nelfinavir (NFV) を服用した患者について、糖・脂質代謝に関わる PGC1 遺伝子と adiponectin 遺伝子、細胞内から細胞外への NFV の能動輸送に関わる ABCB1 遺伝子について SNPs をタイピングして臨床経過との関連を調べた。PGC1 遺伝子のプロモーターに存在する SNP と NFV 服用開始後の血糖値が統計学的に有意な関連した。Adiponectin 遺伝子の 2 つの SNPs と副作用としてのリポジストロフィーや肥満と統計学的に有意な関連が明らかになった。ABCB1 遺伝子の 1 つの SNP は CD4 陽性細胞数の上昇との関連が示唆された。しかし、血中ウイルス量の減少とは関連を示さなかった。同様の手法で対象患者数を増やしたり、NFV 以外のプロテアーゼ阻害薬についても同様の解析をしたりして、副作用、薬効を推測する上で重要な SNP を明らかに出来るであろう。タイ Lampung におけるコホート調査において HIV 粒子の補足とウイルスの体内伝播に関与する膜タンパク質をコードする CD209L 遺伝子のエクソン 5 にある SNP を調べたところ、変異型が非感染者において有意に多かったので、この遺伝型は HIV 感染に対し抵抗性であると思われた。ウイルス感染におけるこの分子の関与をさらに解析すればワクチン開発等に寄与できよう。

#### A 研究目的

抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬の効果と副作用には個人差がある。薬物の吸収・代謝およびウイルスの増殖には種々のタンパク質が関与している。これらのタンパク質をコードする遺伝子が抗 HIV 薬の効果・副作用を含めた臨床経過を修飾していることになる。これら遺伝子には遺伝的多型が存在する。或る特定の遺伝子の特定部位の点変異（単塩基多型、single nucleotide polymorphism: SNP）と臨床経過が密接に

関連していると予想されている。したがって、抗 HIV の薬効を含む臨床像を修飾する遺伝子群の多型を解析すれば、HIV 感染者に対する薬効、副作用などを推定したり、投与する薬剤を選択したりする時に役立つはずである。本研究課題は様々な遺伝子の多型が HIV 陽性患者の臨床像にどのような影響を及ぼすかを調べることを目的としている。とくに本研究では 4 つの遺伝子（PGC1 遺伝子、Adiponectin 遺伝子、ABCB1 遺伝子、CD209L 遺伝子）に注目

して研究を進めた。peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator 1(PGC1)は様々な転写因子と協同して糖・脂質代謝に関わることが知られている。Adiponectin は脂肪細胞から分泌されるホルモンの一種で、糖・脂質代謝に関与することが明らかになっている。ABCB1 遺伝子は P 糖タンパク質をコードしている。HIV プロテアーゼの阻害薬は P 糖タンパク質によって様々な組織・細胞で細胞内から細胞外へくみ出されていることが知られている。CD209L 遺伝子は、II 型膜タンパク質である L-SIGN をコードしている。L-SIGN の細胞外領域が HIV 粒子を捕捉して細胞表面に HIV 粒子を濃縮し、それら HIV 粒子を CD4 陽性リンパ細胞に渡しウイルスの体内伝播を盛んにするとされている。

## B. 研究方法

SNPs については CD209L 遺伝子以外については SNaPshot 法(ABI 社)を用いてタイピングした。CD209L 遺伝子は制限酵素切断断片長多型 (RFLP) 法を用いてタイピングした。統計学的な解析は、定法に従った。PGC1、Adiponectin、ABCB1 の 3 遺伝子については東京大学医科学研究所付属病院を受診した約 80 名の HIV 感染者を対象とした。CD209L 遺伝子については、タイ Lampung におけるコホート調査に参加している HIV 感染者と非感染者を対象とした。

### (倫理面での配慮)

本研究では、書面でインフォームド・コンセントを得た方々からのゲノム DNA を用いた。本研究は東京大学医科学研究所の倫理委員会の承認を得ている。本研究はヒ

トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守して遂行された。タイにおける研究についても同等の倫理規定に基づいて研究遂行された。

## C. 研究結果

### 1. PGC1 遺伝子:

プロモーター領域の SNP について治療前の血糖は T/T 群よりも C/C 群で高かったが、NFV 治療後には C/C 群でむしろ低下していた。

### 2. Adiponectin 遺伝子

(1) 治療開始後、1, 2, 3 年目のどのポイントでもリポディストロフィーのある患者で adiponectin の血中濃度が有意に低かった。

(2) NFV 投与後 1 年後リポディストロフィーのある患者群で 2ヶ所の SNPs (IMS-JST 129671, 013727) と adiponectin 濃度に統計的有意差がみられた。

(3) BMI を 22 以上 (肥満) の患者でそろえてみると治療後 (NFV 服用開始 1 年後) の血中 adiponectin 濃度は SNP (IMS-JST 013727) のある群で有意に低下していた。この SNP と adiponectin 濃度の関係深いことが示唆された。

### 3. ABCB1 遺伝子

NFV などのプロテアーゼ阻害薬を含む抗ウイルス療法を受けた 31 人の患者について治療開始後の CD4 陽性細胞数の上昇および血中ウイルス量の減少を調べた。エクソン 12 の SNP は CD4 陽性細胞の上昇と統計学的に有意な関連を示した。しかし、ウ