

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

エイズの流行とウイルス変異に関する研究

研究分担者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長  
研究協力者 石川 晃一 国立感染症研究所エイズ研究センター主任研究官

研究要旨

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、その克服は国際的重要課題である。細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的な役割を担っており、CTL 逃避変異を有する HIV の選択は感染病態に大きく影響しうる。この CTL 逃避変異を反映する HLA 関連 HIV 変異の動向把握は、HIV 感染症対策において重要である。各 HLA アレル頻度は人種間で異なるため、世界各地域の流行 HIV 株の HLA 関連変異同定が必要である。そこで本研究では、アジアの HIV 感染流行地域の一つであるインド国の国立コレラ腸管感染症研究所 (NICED) との共同研究で、インド国 HIV 感染者の HLA 遺伝子型同定法を確立し、解析を開始した。平成 25 年度は、これまでの解析で見出した比較的頻度の高い HLA-A アレルのうち、ベトナムでも頻度の高い HLA-A\*11:01 に注目し、この HLA の関連変異候補を HIV gag MA 遺伝子領域に見出した。

A. 研究目的

世界三大感染症の一つである HIV 感染症は、宿主免疫によるウイルス複製抑制が困難で慢性持続感染を呈し、エイズ発症に至る致死感染症である。その克服は国際的重要課題であり、HIV 変異の伝播状況の把握は、HIV 感染拡大抑制に向けた取組みにおいて重要な基盤情報となる。

特に HIV ゲノム塩基配列の解析研究においては、1980 年代から、主に env 領域の解析に基づき各種サブタイプが同定され、HIV の各地域への経時的な伝播についての知見が得られてきた。1990 年代後半の抗 HIV 薬治療導入以降は、主に pol 領域の解析に基づく薬剤耐性変異の同定も進められてきた。さらに近年、HLA 関連変異に関する情報収集の重要性が認識されてきている。HIV 感染病態に最も影響の大きい宿主因子として知られているヒト白血球抗原

HLA (クラス I) の遺伝子型と関連する HIV ゲノム変異であり、HIV 感染者の HLA 遺伝子型と HIV ゲノム変異の両者の解析結果に基づき同定するものである。細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の標的抗原エピトープの提示に関与する HLA 分子の遺伝子型の違いは CTL 標的の違いに直結するので、HLA 関連変異の多くは CTL 逃避変異を反映するものとして解析研究が進められている。

本研究はこの HLA 関連 HIV 変異に着目するものである。CTL 反応は HIV 複製抑制に中心的な役割を担っており、CTL 逃避変異を有する HIV の選択は感染病態に大きく影響しうる。この CTL 逃避変異を反映する HLA 関連 HIV 変異の動向把握は、HIV 感染症対策において重要である。各 HLA アレルの頻度は人種間で大きく異なっているため、世界各地域における流行 HIV 株の HLA 関連変異を同定

することが必要であり、本研究では、アジアにおける HIV 感染流行地域の一つであるインド国の国立コレラ腸管感染症研究所 (NICED) の Sekhar Chakrabarti 博士との共同研究で、インド国 HIV 感染者における HLA 遺伝子型同定を進めることとした。NICED より十分な数の検体を得ることが困難であったため、平成 25 年度は、これまでのインド HIV 感染者の解析で見出した比較的頻度の高い HLA-A アレルのうち、ベトナムでも頻度の高い HLA-A\*11:01 に注目し、この HLA の関連変異の同定を試みた。

## B. 研究方法

ベトナムの HIV 感染者由来の末梢血リンパ球より抽出された DNA を用い、HIV プロウイルスの gag MA 領域の塩基配列解析を行い、HLA-A\*11:01 陽性者と陰性者における解析結果をもとに統計学的手法を用いて HLA-A\*11:01 関連変異同定を試みた。

(倫理面への配慮)

ヒトサンプルを用いる研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、国立感染症研究所の倫理委員会の承認のもと推進した。また、インドおよびベトナムの共同研究者所属機関の倫理委員会の承認も得ている。

## C. 研究結果

インドの HIV 感染者に関するこれまでの我々の解析では、HLA-A アレルのうち、A\*11:01/02、A\*33:03、A\*68:01、A\*01:01、A\*24:02、A\*31:01 が 10% を超える頻度で見出されている。このうち、インドに関する既報 (Immunogenetics 53:1009, 2002) およびベトナムに関する我々の以前の解析で共に 5% 以上の頻度で見出されたものは、A\*11:01、A\*33:03、A\*24:02 であった (表 1)。このうち、まず A\*11:01 に焦点を絞り、A\*11:01 陽性者と陰性者における HIV gag MA 領域の塩基配列について

統計学的解析に基づき、Gag の第 83 番目のアミノ酸置換を生ずる変異を、HLA-A\*11:01 関連 HIV gag 変異候補として同定した。

## D. 考察

本研究では、インドおよびベトナムの双方で共通して頻度の高い HLA-A アレルを見出した。さらに、そのうちのひとつ HLA-A\*11:01 について関連ゲノム変異候補を、HIV gag MA 領域に同定した。このように HLA 関連 HIV ゲノム変異同定システムを構築できたことから、今後、各 HLA アレルに相関する HIV ゲノム変異情報を収集することが可能となった。

HLA 関連変異の蓄積は、CTL による抑制がよりかかりにくい感染病態に結びつき、薬剤による治療効果に影響を及ぼす可能性も危惧される。したがって、本研究のようなアジア HIV 流行地域における HLA 関連変異情報の収集は、日本を含むアジア地域の HIV 感染症の制圧に貢献するものである。

## E. 結論

インドおよびベトナムの双方で比較的頻度の高い HLA-A アレルを複数見出し、そのうちのひとつである HLA-A\*11:01 関連変異候補を HIV gag MA 領域に見出した。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

- (1) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. PLoS ONE 8:e73453, 2013.
- (2) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK,

Kimura A, Matano T. Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells. J Virol 88:425-433, 2013.

(2) 野村拓志、俣野哲朗. SIV 感染制御群における制御維持への Vif および Nef 特異的細胞傷害性 T リンパ球反応の関与に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/12/2013.

2 学会発表

(1) Matano T. Vif can be a promising CD8 T cell target for HIV/SIV control. The 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29/2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

表 1 . インドおよびベトナムにおける HLA アレル頻度

NICED より提供された インド HIV 感染者検体 HLA-A アレル頻度		インド人 HLA-A アレル頻度 <sup>a</sup>		ベトナム人 HLA-A アレル頻度	
HLA-A	頻度	HLA-A	頻度	HLA-A	頻度
A*11:01/02	25 %	A*24:02	15-20 %	A*11:01/02	25-30 %
A*33:03	18 %	A*11:01	10-15 %	A*33:03	10-15 %
A*68:01	14 %	A*01:01	10-15 %	A*24:02/20	10-15 %
A*01:01	11 %	A*33:03	5-10 %	A*02:01/07/18	5-10 %
A*24:02	11 %	A*02:11	5-10 %	A:02:03	5-10 %
A*31:01	11 %	A*03:01	5-10 %	A*29:01	5-10 %
		A*32:01	5-10 %		

<sup>a</sup> Immunogenetics. 53:1009-1019, 2002.