

## 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
研究協力者	武田 哲	国立感染症研究所エイズ研究センター研究員
研究協力者	高橋 尚史	国立感染症研究所エイズ研究センター研究員

**研究要旨** HIV 感染症の制圧はグローバルな視点で取り組むべき重要課題である。多様性に富む HIV の流行抑制に向けて、世界各地の流行株を把握することは重要である。細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的役割を担っており、その標的抗原エピトープを提示する HLA クラス I の遺伝子型は、HIV 多様化および感染病態に大きな影響をおよぼすことが知られている。本研究では、アジアの HIV 感染流行地域の一つであるベトナムの国立衛生疫学研究所 (NIHE) との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者の HLA 遺伝子型と HIV ゲノム情報を収集することとした。平成 26 年度は、共同研究体制を構築し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B 遺伝子型を同定した。

### A. 研究目的

世界三大感染症の一つである HIV 感染症は、慢性持続感染の結果エイズ発症にいたる致死感染症である。その制圧は、グローバルな視点で取り組むべき重要課題であり、世界各地の流行株を把握することは、多様性に富む HIV の感染拡大の抑制に向けた取り組みにおいて重要な基盤情報となる。

HIV ゲノム塩基配列の解析研究においては、主に env 領域の解析に基づき各種サブタイプが同定され、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。

一方、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的役割を担っており、その標的抗原エピトープを提示する HLA (ヒト白血球抗原) クラス I の遺伝子型は、HIV 感染病態に大きな影響をおよぼすことが知られている。また、各々の HLA 遺伝子型に相関する変異 (HLA 関連変異) の多くは CTL 逃避変異を反映するものであるが、各 HLA アレル頻度は人種間で大きく異なるため、世界各地で多様な HIV ゲノムと多様な宿主 HLA 遺伝子型の相互

作用のもと、多様な HLA 関連変異の伝播が生じていると考えられる。

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ベトナムの国立衛生疫学研究所 (NIHE) との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者における HLA 遺伝子型と HIV ゲノム情報を収集することとした。平成 26 年度は、共同研究体制を構築し、HIV 感染者 176 名の HLA 遺伝子型を同定した。

### B. 研究方法

ベトナム NIHE の Nguyen Thi Lan Anh 博士の研究室と共同研究体制を構築し、以下のような役割分担とした (NIHE: Lan Anh 博士グループ、NIID: エイズ研究センター)。

- (1) ハノイ地域 HIV 感染者の末梢血採取および情報収集 (NIHE 研究協力者 [Dong Da 病院] 担当)。
- (2) 末梢血よりの血漿およびリンパ球分離・凍結 (NIHE 担当)。
- (3) 末梢血 CD4 陽性 T 細胞数の測定、血漿中ウイルス量の定量および血漿由来ウイルスゲノム塩基配列の解析 (NIHE 主担当、NIID 一部担当)。

(4) リンパ球由来プロウイルスゲノム塩基配列の解析 (NIID 担当)

(5) リンパ球由来 DNA を用いた HLA 遺伝子型の同定 (NIID 担当)

(6) 情報共有および分析 (NIHE・NIID 両者担当)

平成 26 年度は、HIV 感染者 176 名の末梢血リンパ球由来の DNA を用い、HLA-A および HLA-B の genotyping を行った。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を使用する研究については、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。NIHE 共同研究者も NIHE の倫理委員会の承認を得ている。

#### C . 研究結果

主に LABType SSO を用いたハノイ地域の HLA-A・HLA-B genotyping 法を確立し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B の遺伝子型を同定した (図 1)。LABType SSO だけでは決定できなかった HLA-A\*1101/02、A\*0201/07/18、B\*1301/02 については、クローニング後の塩基配列解析を行い決定した。

HLA-A については、A\*1101 の頻度が最も高く (約 24%)、その他では A:3301、A\*2402/20、A\*0203、A\*0207、A\*2901 の頻度が比較的高かった (7~13%)。一方、HLA-B については、特に B\*4601、B\*1502 の頻度が高く (約 12%)、その他では B\*0705、B\*5801、B\*3802、B\*1301、B\*1525 の頻度が比較的高かった (5~8%)。

#### D . 考察

本研究では、ベトナム NIHE の Lan Anh 博士との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者の

HIV ゲノムおよび HLA 遺伝子型の情報を収集する体制を構築した。まず、HLA-A・HLA-B genotyping 法を確立し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B の遺伝子型を決定して各アレルの頻度を算出した。今後、末梢血 CD4 陽性 T 細胞数、血漿中ウイルス量、HIV ゲノム塩基配列等の情報を加えることにより、HLA 遺伝子型情報と感染病態あるいはウイルス多様性との関連の検討が可能となる。さらに検体数を増すことによって、より精度の高い統計学的解析も可能となる。本研究により得られる成果は、日本を含むアジア地域の HIV 感染症制圧に貢献するものと期待される。

#### E . 結論

ベトナム NIHE の Lan Anh 博士と共同研究体制を構築し、ハノイ地域 HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B 遺伝子型を同定した。HLA-A\*1101、B\*4601、B\*1502 の頻度が特に高いことを確認した。

#### F . 研究発表

##### 1 論文発表

(1) Nomura T, Yamamoto H, Takahashi N, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Identification of SIV Nef CD8+ T cell epitopes restricted by a MHC class I haplotype associated with lower viral loads in a macaque AIDS model. *Biochem Biophys Res Commun* 450: 942-947, 2014.

##### 2 学会発表

該当無し。

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。