

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 関 紗由里

本研究は、ウイルスと宿主の相互作用が長期に渡り継続し病態形成にいたる免疫不全ウイルス慢性持続感染症を対象とし、ウイルス感染・伝播におけるウイルス変化および個体における増殖能の変化を知ることがを目的に、サル免疫不全ウイルス（SIV）感染サルエイズモデルを用いて以下の3つの解析を試みたものである。

1. 特定の複数個体間におけるウイルス伝播の直接的な追跡

3代のSIV伝播実験を行った。主要組織適合遺伝子複合体クラスI（MHC-I）ハプロタイプ90-120-Ia(A)陽性サル（1代目）の野生型SIV_{mac239}接種後1年目の血漿を、MHC-IハプロタイプA陰性90-010-Ie（E）陽性またはA陰性89-002-Ip（P）陽性サル2頭ずつに接種し（2代目）、さらに2代目の感染1年後の血漿を、A・E陰性P陽性あるいはA・P陰性E陽性サルに接種して（3代目）、下記の結果を得ている。

1-1 血漿を伝播させた各個体における感染後の血漿中ウイルス量を経時的に調べた結果、持続感染の成立が認められた。

1-2 各個体の血漿中ウイルスのゲノムを調べた結果、1代目の感染1年後の血漿中ウイルスは細胞傷害性T細胞からのエスケープ変異を含む多数の非同義変異を有していたが、その多くが2代目のみならず3代目でも維持された。さらに2、3代目で新たな非同義変異が選択され、伝播を重ねることにより変異が蓄積することが示された。

2. 伝播によって出現した変異ウイルスそのものの *in vitro* 複製能の解析

1の各伝播実験に用いた血漿から回収したウイルスを用い、各々を感染させた培養細胞（サルリンパ球系細胞株）を野生型SIV感染細胞と共培養することにより、各ウイルスの *in vitro* 複製能を野生型SIVと比較した。

経時的に共培養上清中のウイルスゲノムを調べた結果、いずれの共培養でも感染後の日数の経過とともに野生型SIVの配列が優位となったことから、伝播によって出現した変異ウイルスは野生型SIVより低い *in vitro* 複製能を有していることが示された。

3. 伝播によって出現した変異ウイルスの新規個体における増殖能の解析

1の3代目の感染1年後の血漿をA陽性サルとA/E/P陰性サルに接種し、伝播によって出現した変異ウイルスの新規個体における増殖能を調べ、下記の結果を得ている。

3-1 各個体における感染後の血漿中ウイルス量を経時的に調べた結果、すべての個体

で持続感染の成立が認められた。

3-2 感染後 6 か月目の血漿中ウイルス量を調べた結果、A/E/P 陰性サルでは野生型 SIV 接種 A 陰性群と同様であること、A 陽性サルでは野生型 SIV 接種 A 陽性群と比べて有意に高値となることが示された。

3-3 各個体の血漿中ウイルスのゲノムを調べた結果、3 代目の感染 1 年後の血漿中ウイルスが有した非同義変異の多くが維持され、新たな非同義変異の選択も認められた。

以上、本論文は免疫不全ウイルスが伝播によってゲノムに変異を蓄積し、変異を蓄積したウイルスが培養細胞レベルで低い複製能を有するものの個体内では高い増殖能を示す可能性を明らかにした。本研究は HIV 感染ヒト集団における研究結果を支持し、さらにヒトで実施することが困難な解析をサルエイズモデルによって初めて可能にしたもので、MHC-I の遺伝的多様性を有する個体間の伝播による HIV の変化（進化）を推定するための論理基盤として重要な知見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。