

## 二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23年 4月 11日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 東京医科歯科大学・難治疾患研究所

職・氏名 <sup>(ふりがな)</sup> 教授・木村 彰方  
<sup>きむら</sup> <sup>あきのり</sup>

1. 事業名 相手国 (インド) との共同研究 振興会対応機関 (DST)

2. 研究課題名 進化医科学的手法を用いた HIV/AIDS 関連遺伝子の同定と治療・予防戦略の開発

3. 全採用期間

平成 21 年 6 月 1 日 ~ 平成 23 年 3 月 31 日 (1 年 10 ヶ月)

4. 経費総額

(1) 本事業により執行した研究経費総額 2,000,000 円

初年度経費 1,000,000 円、 2年度経費 1,000,000 円、 3年度経費 0 円

(2) 本事業経費以外の国内における研究経費総額 12,000,000 円

## 5. 研究組織

### (1) 日本側参加者（代表者は除く）

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
なかじま としあき 中島 敏晶	東京医科歯科大学・准教授	HIV/AIDS に関するヒト遺伝子多型の解析
なるせ たえこ 成瀬 妙子	東京医科歯科大学・特任助教	SIV 感染に関するサル遺伝子多型の解析
おおたに ひとし 大谷 仁志	東京医科歯科大学・大学院生（博士後期課程）	比較ゲノム解析による HIV 関連候補遺伝子の探索

### (2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 All India Institute of Medical Sciences・Professor・Narinder Mehra

### (3) 相手国参加者（代表者は除く）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
Mahdu Vajpayee	All India Institute of Medical Sciences・准教授（インド）	HIV 感染コホートの臨床データ解析
Gurvinder Kaur	All India Institute of Medical Sciences・シニア研究員（インド）	HIV/AIDS 関連サイトカイン遺伝子の解析
Gaurav Sharma	All India Institute of Medical Sciences・PhD 学生（インド）	HIV/AIDS 関連免疫応答遺伝子の解析

6. 研究実績概要（全期間を通じた研究の目的・研究計画の実施状況・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

個々の感染症への感受性・抵抗性は個体ごとに大きく異なることから、そこには宿主の遺伝的要因、ことにゲノム多様性が関わると考えられ、その解明は新たな治療・予防戦略を立案する上で必須の知的基盤情報を与える。本研究では、難治性感染症として HIV/AIDS を取り上げ、その病因・病態形成に関わる宿主要因（ヒトゲノム多様性）を進化的な観点から解明し、その知見に基づく新たな治療・予防戦略を見出すことを目的とした。本研究の主な成果は以下の通りである。

比較ゲノム手法による HIV/AIDS 関連候補遺伝子の選択: ヒト、チンパンジー、オランウータン、アカゲザル、マーモセットの全ゲノム配列データベースから免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) 遺伝子を抽出し、比較ゲノム手法によってこれら 5 種でオルソログが同定可能な 261 種の遺伝子を抽出した。ついで、これらの遺伝子を対象に、Ka/Ks 比を算出し、Gene Ontology で分類した遺伝子群における Ka/Ks 比分布を比較検討した。その結果、同じ IgSF 遺伝子であっても、免疫関連遺伝子群は、それ以外の遺伝子群に比較して有意に Ka/Ks 比が高いことが判明した。また、霊長類ごとの Ka/Ks 比の比較を行ったところ、IgSF 遺伝子群全体ではヒトが最も進化速度が速い傾向があったが、免疫関連遺伝子群についてのみ検討すると、従来の定説とは異なりヒトは最も進化速度が遅いことが判明し。一方、Ka/Ks 比がことに高い一群の遺伝子 (11 遺伝子) が存在したため、それらの遺伝子について、新世界ザル (タマリン) からヒトに至る 23 種の霊長類における遺伝子配列を決定し、系統樹と合わせて比較した。その結果、CD3G 遺伝子と CD3E 遺伝子は旧世界ザルの系統で進化速度が有意に速いことが明らかとなった。また、TRIM5a 遺伝子および TIM1 遺伝子は旧世界ザル系統における正の選択圧の存在が示唆された。

HIV/AIDS 患者一対照研究 (1): TRIM5a は旧世界ザルにおける SIV 抵抗性に関わることが知られているため、日本人 HIV/AIDS 長期未発症者と一般集団との多型分布比較、およびインド人感染コホートと一般集団についても多型分布比較を行った。その結果、His43Tyr は日本人およびインド人のいずれにおいても患者集団におけるアリル頻度が有意に低いため、HIV 感染抵抗性に関与すると考えられた。一方、日本人集団に稀な多型 Gly110Arg および G176del を見出した。前者は患者集団における頻度が有意に高く、後者は HIV 感染者には存在しないため、それぞれ HIV 感染感受性および抵抗性と関連すると推定された。これらの TRIM5a 多型を導入した細胞を用いた検討を行った。その結果、Gly110Arg-TRIM5a を導入した細胞は野生型 (WT)-TRIM5a を導入した細胞に比して、HIV-1 および HIV-2 の増殖性が有意に高いことが判明した。一方、G176del-TRIM5a を単独で導入した細胞は HIV-1 増殖を抑制しなかったが、WT-TRIM5a と同時に導入すると、WT-TRIM5a 単独導入に比して有意に HIV-1 増殖を抑制した。そこで細胞内の WT-TRIM5a 量を比較したところ、G176del-TRIM5a は量に依存して WT-TRIM5a 量を増やすこと、すなわち WT-TRIM5a 量の分解を抑制することが明らかとなった。

TIM1 遺伝子多型と HIV/AIDS: 比較ゲノム解析から旧世界ザル系統での正の選択圧の存在が示された TIM1 遺伝子の多型を旧世界ザルで検討したところ、アカゲザル、カニクイザルともに著しい多型を示した。また、アカゲザルでは TIM1 多型と SIV 免疫後の中和抗体産生量との間に有意な関連を認めることが判明した。ついで、タイの HIV 感染コホートを対象として TIM1 遺伝子多型と臨床病態との関連を検討したところ、D3-A ハプロタイプを有する個体は、AIDS 関連症状が有意に少ないこと、HIV 感染から AIDS 発症までの期間が有意に長いこと、また生存予後が有意に良好であることが明らかとなった。さらに、インドの感染コホートの検討から、D3-A ハプロタイプを有する個体では HIV-1 ウイルス量が有意に少ないことが明らかとなった。一方、B 細胞株を用いた発現解析から、D3-A ハプロタイプは TIM1 発現性が有意に低いことが判明した。