

主論文の要旨

**Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms
of the *APOBEC3B* Gene and HIV-1 Risk**

〔 *APOBEC3B* 遺伝子多型とHIV-1感染リスクとの関連はない 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 血液・腫瘍内科学分野

(指導：大磯 ユタカ 教授)

今橋 真弓

【背景】

ヒト APOBEC3 (A3) ファミリーはレトロウイルスに対する細胞防御因子であり、ヒトでは7種(AからH)がコードされている。そのうち A3B では、全翻訳領域を欠失した遺伝子型(D型)が南方系古モンゴロイドを中心としたアジア人種に多く認められる。一方欧米人種・アフリカ人種ではほぼすべて野生型 (I型)である。日本では25%の対立遺伝子がD型であることが知られている。

これまで、*in vitro* における A3B の強制発現系では抗 HIV-1 活性が示されてきているが、実験条件により得られる結果はさまざまである。A3B は HIV-1 アクセサリー蛋白質である Vif によって分解されないため、*in vivo* において HIV-1 増殖に対する A3B の抑制効果の有無は特に重要である可能性が指摘されていた。*in vivo* では、A3B 遺伝子型と HIV-1 の感染病態あるいは感染伝播との関連性について米国と日本より相反する報告がなされており、D型が分布するアジアにおける適切な疫学的解析が求められていた。そこで、我々は A3B の遺伝子型と HIV-1 の感染伝播・病勢との相関を明らかにするため、本邦の疫学調査を行った。

【方法と結果】

名古屋医療センターおよび大阪医療センター通院中の日本人 MSM (Men who have Sex with Men) で HIV-1 感染者 (感染群)、およびハイリスク集団である MSM で HIV-1 陰性ボランティア (コントロール群) の協力のもとに、A3B の遺伝子型を解析した。感染群 (248 例) は血液より、コントロール群 (207 例) は頬粘膜よりゲノム DNA を回収・抽出し、PCR 法により遺伝子型を判定した。その結果、感染群 (D/D 7.7%, D/I 44.0%, I/I 48.4%) とコントロール群 (D/D 8.7%, D/I 39.6%, I/I 51.7%) との間で遺伝子型の頻度に有意な差は認められなかった ($P=0.66$)。このことから、A3B の遺伝子型は HIV-1 感染伝播に有為な影響を与えないことが示唆された。さらに、治療開始前 CD4⁺ 細胞数および血中 HIV-1 ウイルス量 (VL) の推移についても有意差は認められず (CD4⁺: $P=0.054$; VL: $P=0.96$) (Figure 1)、遺伝子型による病態への影響がない可能性が高いことが分かった。

D/D型あるいは I/I型である健常者ドナーより末梢血 CD4 陽性 (CD4⁺) T リンパ球を分離し、*in vitro* における HIV-1 感染増殖実験を行った結果、A3B 遺伝子型による差は認められなかった ($P=0.86$) (Figure 2)。また A3B 遺伝子欠損によって近傍の A3 ファミリーの遺伝子発現が異なっているかを検証した。その結果、他の A3 mRNA の発現量に関しては両群間 (I/I 型群, D/D 型群) で同等であった (Figure 3)。最後に、健常者ドナーの D/D 型あるいは I/I 型由来の単球由来マクロファージ様細胞 (CD14 陽性細胞) を IFN- α で刺激し、定量 PCR 法により発現誘導される A3A/G mRNA 量の変化を測定した結果、A3B 遺伝子型による誘導変化の差は認められなかった (A3A: $P=0.4$; A3G: $P=0.4$) (Figure 3)。

以上の結果から、A3B は *in vivo* における HIV-1 の感染伝播・病態進行に影響を与えず、その遺伝子欠損の有無は重要なファクターではないことが明らかになった。

【考察】

in vitro で抗 HIV 作用をもつ A3B が *in vivo* で HIV 感染伝播・病態進行に影響を与えない原因として以下の3つが考えられる。1) 生理的な条件では A3B タンパクはウイルス粒子に取り込まれることができず抗ウイルス作用を発揮できない可能性がある。A3 ファミリータンパク質が HIV-1 感染を抑制するためにはウイルス粒子のコア内に取り込まれなくてはならない。抗 HIV-1 活性が高い A3F/G タンパク質は細胞質に局在し、ウイルスの出芽時に細胞膜上で積極的に取込まれることが知られている。一方、A3B タンパク質は核に局在し出芽の場に存在しないため、生理的な発現量ではウイルス粒子中に取り込まれないと考えられる。2) HIV が増殖する CD4⁺T 細胞では HIV-1 の感染阻止に必要な A3B 量が発現していない可能性がある。A3B は B リンパ球やガン細胞に多く発現し、CD4⁺T 細胞では mRNA 発現量が低いことが報告されている。これらのデータより *in vitro* における A3B の発現は過剰発現された実験系によるもので誇張された結果だと考えられる。3) D/D 型あるいは I/I 型における IFN- α 刺激後の A3A および A3G の mRNA 発現量が両遺伝子型間で同等であったことから、A3B 欠損は近傍の A3 ファミリー遺伝子の発現量に明らかな影響を与えないことがわかった。そのため、A3B 遺伝子欠損個体において HIV-1 の感染感受性に関与することが知られている A3A と A3G といった A3B 近傍の遺伝子の補償的な発現によって A3B の遺伝子型が HIV-1 の感染伝播・病態進行に影響を与えないとは考えにくい。

以上のことから、A3B の抗ウイルス機構は *in vivo* において HIV-1 排除および感染伝播には有意な影響を与えないことが明らかになった。このことは、HIV-1 はウイルスの進化の過程で Vif により A3B を分解する機序を獲得しなかったという根拠にも裏付けられると考えられる。

最近、乳がんや悪性リンパ腫において A3B mRNA の発現が増加しているとの報告がなされ、ゲノム DNA の変異・不安定性に A3B が寄与することが示唆されている。我々の短期間のコホート研究では HIV 関連悪性腫瘍の診断例は見られなかったが、今後長期に前方視的コホート研究として追跡調査が必要かもしれない。一方で A3B 遺伝子欠損型では HTLV-1 やマラリアに対して感受性が高くなるという報告もあることから、他の病原体と A3B 遺伝子型の関連について解析することにより、人類進化における A3B 遺伝子欠損型の拡散の選択圧、あるいは A3B の本質的な役割が明らかになるのではないかと考えられる。

【結論】

A3B 遺伝子型と HIV-1 の感染病態あるいは感染伝播との関連性について相反する報告がなされてきた。A3B 遺伝子欠損型が少ない欧米を中心としたコホート研究であったため、A3B 遺伝子欠損型が分布するアジアにおける疫学研究が求められてきた。そこで、本研究では A3B 欠損遺伝子型が分布し感染者の病歴が管理されている本邦において詳細な疫学調査を行った。その結果、A3B の遺伝子型は HIV-1 の感染伝播・病態進行に影響を与える重要なファクターでないことが示された。