

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 森 美喜子

論 文 題 目

Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms  
(Nanopore sequencing を利用した HIV-1 のゲノム組換え体の解析)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏  
名古屋大学教授

委員 八木 哲也  
名古屋大学教授

委員 松下 正  
名古屋大学教授

指導教授 岩谷 靖雅

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、HIV-1 ゲノム組換え体 (RF) を簡便に検出するために長鎖配列解析が可能な Nanopore sequencing の原理を活用した解析系の構築を行った。分子クローン HIV-1 NL4-3 を用いた配列解析では高精度の配列情報を取得できた。RF の感染の疑いがある症例でコンセンサス配列の各領域のサブタイプは Sanger 法で判定されたサブタイプと同一であり、コンセンサス配列は *env* 可変領域を除き Sanger 法の配列と高い配列一致率を示した。重複感染疑いの症例ではそれぞれのサブタイプの混合配列として分離・取得することができた。今後、HIV-1 の遺伝的多様性が拡大する中で、本解析系は分子学的サーベイランスに役立つことが期待された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 個体内の多様性変異に伴う母集団 (quasispecies) がある場合、その集団内での変異をエラーと区別することは本研究で利用したナノポアシーケンシングでは困難である。本研究ではコンセンサス配列を得ることを目的としており、quasispecies 中のマイノリティーな配列を排除し、検出することは想定していない。より均一な集団で個々のウイルスの配列をエラーと区別して検出することは今後の研究課題と考えられる。

2. HIV-1 のウイルス粒子には 2 本のウイルスゲノムが取り込まれるため、重複感染が起こった場合に組換え型ウイルスが出現することが試験管内の実験で明らかにされている。さらに、同一地域の同一リスク集団に複数のサブタイプがともに流布し、同一個体に共感染するチャンスが高い場合に流行型組換え体 (circulating recombinant form :CRF) が検出される例が多い状況である。これらのことから、異種サブタイプ間の組換え型ゲノムが生まれるには、個体内で異種サブタイプの HIV-1 の重複感染が起こることが前提となると推察される。CRF が生まれるごく初期には、同時に様々な breakpoint を持った多様な組換えウイルスが生成したと考えられるが、その後には個体内での増殖性あるいは、個体間・集団内の感染に有利な性質を持った組換えウイルスが選り出されて (正の淘汰)、地域的ひいては世界的に播種したと考えられる。

3. ある地域に HIV-1 の感染が急速に拡大しやすい集団が存在した場合、その集団に最初に持ち込まれたウイルス種が集団に分布する最も主要なウイルス種となり、地域・リスク集団におけるサブタイプ分布の偏在を示す。サブタイプによって病原性や感染性に関して異なる性質をもつかどうかは、複数のサブタイプが流布している地域でのコホート研究で検討がなされているものの、決定的な結論を引き出せる段階でないため長期の注意深いコホート研究が必要と考えられる。また、サブタイプの違いによって薬剤耐性変異の出現や抗 HIV 薬の効果が異なることにも留意が必要である。

本研究は、HIV-1 のゲノム組換え体の解析系を構築する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	森 美喜子
試験担当者	主査 木村 宏	副査 <sub>1</sub> 八木 哲也	
	副査 <sub>2</sub> 松下 正	指導教授 岩谷 靖雅	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. HIV-1におけるナノポアシーケンサーでのエラー率の判定について</li><li>2. HIV-1組換え型ゲノムや重複感染で予想される感染伝播の機序について</li><li>3. HIV-1 サブタイプ分類の臨床的な意義について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、免疫不全統御学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			