

令和 5年 2月

# HINAY ALFREDO JR AMOLONG 学位論文審査要旨

主 査 千 酌 浩 樹  
副主査 山 崎 章  
同 景 山 誠 二

## 主論文

In vitro susceptibility of HIV isolates with high growth capability to antiretroviral drugs

(高い増殖能をもつHIV分離株の抗レトロウイルス薬に対する細胞培養における感受性)

(著者：HINAY ALFREDO JR AMOLONG、金井亨輔、徳永朱乃、小松瑞季、  
Elizabeth O. Telan、景山誠二)

令和4年 International Journal of Molecular Sciences 23巻 15380

## 参考論文

1. Intrinsic replication competences of HIV strains after Zidovudine/Lamivudine/ Nevirapine treatment in the Philippines

(フィリピンにおけるジドブジン/ラミブジン/ネビラピン治療後のHIV株に固有の複製能力)

(著者：景山誠二、HINAY ALFREDO JR AMOLONG、Elizabeth O. Telan、  
Genesis May J. Samonte、Prisca Susan A. Leano、徳永朱乃、金井亨輔)

令和元年 Journal of the International Association of Providers of AIDS Care  
18巻 1頁～8頁

2. Growth capability of epidemic influenza viruses in Japan since the 2009 H1N1 pandemic

(2009年H1N1パンデミック以降の日本に流行したインフルエンザウイルスの増殖能)

(著者：徳永朱乃、金井亨輔、板垣朝夫、土江秀明、岡田隆好、笠木正明、田中清、  
青木美帆、HINAY ALFREDO JR AMOLONG、景山誠二)

令和3年 Archives of Virology 166巻 1193頁～1196頁

3. Pro-inflammatory cytokines and interferon-stimulated gene responses induced by seasonal Influenza A virus with varying growth capabilities in human lung epithelial cell lines

(ヒト肺上皮細胞株における増殖能の異なる季節性A型インフルエンザウイルスが引き起す炎症誘発性サイトカイン及びインターフェロン刺激遺伝子応答)

(著者：HINAY ALFREDO JR AMOLONG、掛江壮輔、景山誠二、徳永朱乃、Waldy Y. Perdana、安慶名結衣、西山翔太、金井亨輔)

令和4年 Vaccines 10巻 1507

# 学 位 論 文 要 旨

In vitro susceptibility of HIV isolates with high growth capability to antiretroviral drugs

(高い増殖能をもつHIV分離株の抗レトロウイルス薬に対する細胞培養における感受性)

抗レトロウイルス薬に対する感受性の低下は、薬剤アドヒアランス、薬剤耐性、HIVゲノムの薬剤耐性遺伝子変異などが影響すると考えられてきた。本研究では、抗レトロウイルス薬感受性に影響を及ぼす可能性のあるウイルス因子として、末梢血液由来の単核細胞による初代細胞培養系を用いて、臨床分離株のウイルス増殖能を評価した。

## 方 法

フィトヘマグルチンで刺激した末梢血単核細胞 ( $1.5 \times 10^6$ 細胞) にHIV分離株 ( $10^6$ copies/mL) を感染させた。13種類の合成抗レトロウイルス剤 (ヌクレオシド/ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤6種類、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤1種類、インテグラーゼ阻害剤4種類、プロテアーゼ阻害剤2種類) の濃度を変えて培養し、培養中のHIV-RNAコピー数でHIV産生量を評価した。抗レトロウイルス薬の90%阻害濃度 ( $IC_{90}$ ) と、先行研究が明らかにしている末梢血液中で達成可能な最高・最低薬物濃度 ( $C_{max}$ ・ $C_{min}$ ) を比較することにより、増殖能の高いHIV分離株の合成抗レトロウイルス薬に対する感受性を検討した。

## 結 果

既知の薬剤耐性変異関連遺伝子を持たず高い増殖能を示すHIV分離株の $IC_{90}$ は、いくつかの薬剤の効果を減弱させた。すなわち、テノフォビル ( $IC_{90}=2.05 \pm 0.40 \mu M$ )、ラミブジン ( $IC_{90}=6.83 \pm 3.96 \mu M$ )、エムトリシタビン ( $IC_{90}=0.68 \pm 0.37 \mu M$ )、及び エファビレンツ ( $IC_{90}=3.65 \pm 0.77 \mu M$ ) の結果を示した。このように、これらの薬剤は、最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に近いか、それ以上の $IC_{90}$ 値を示した。

## 考 察

フィトヘマグルチンで刺激した末梢血単核細胞培養系において、臨床分離HIV株の増殖能の違いがあることを以前の研究で実証した。本研究では、そのうち高い増殖能を持つが

薬剤耐性遺伝子を持たないHIV分離株を抗レトロウイルス薬でスクリーニングしたところ、8化合物（アタザナビル、ビクテグラビル、ドルテグラビル、エルビテグラビル、リトナビル、ラルテグラビル、テノホビル・アラフェナミド、ジドブジン）が低い $IC_{90}$ 値を示し、高い増殖能株に対しても十分な薬剤感受性を保持した。しかし、ラミブジン、エムトリシタビン、エファビレンツは、高い増殖能株を制御するために最小血漿中濃度付近あるいはそれ以上の濃度を必要としたため、場合によって高増殖能株の制御が難しいことが推定された。さらに、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩の血漿活性型であるテノホビルが、高増殖能株に対して示した $IC_{90}$ 値は、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩服用時に得られる最大血漿中濃度を上回り、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩では、高増殖能株の制御は難しいことが推定された。

## 結 論

本研究の結果は、高い増殖能力を持つHIV分離株を保有する患者において、抗レトロウイルス治療薬の選択肢を提供するものであり、他方、有効な抗レトロウイルス開発戦略に貢献することが期待される。また、責任遺伝子の同定により、培養によらないハイスループットな診断技術が開発され、地域的・個別的なウイルス増殖能の評価を可能にし、流行制御に道を開くことが期待される。