

Title	Protective Effects of IL4-589T and RANTES-28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females
Author(s)	ナンジャン, ウィチュックチンダ
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49034">https://hdl.handle.net/11094/49034</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	ナンジャン ウィチュックチンダ Nuanjun Wichukchinda
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 21467 号
学位授与年月日	平成 19 年 4 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Protective Effects of <i>IL4-589T</i> and <i>RANTES-28G</i> on HIV-1 disease progression in infected Thai females. (タイ女性 HIV-1 感染者における <i>IL4-589T</i> と <i>RANTES-28G</i> の病態進行遅延効果について)
論文審査委員	(主査) 教授 塩田 達雄  (副査) 教授 生田 和良 教授 松浦 善治

#### 論文内容の要旨

**Objective :** To evaluate the effect of polymorphisms in *IL4* and *RANTES* promoters on disease progression in HIV-1 infected Thais.

**Material and Methods :** 246 DNA samples from antiretroviral-drug free HIV-1 infected females were genotyped for *IL4* and *RANTES* promoter polymorphisms by PCR-RFLP. Associations of genotype with HIV-1 disease progression were assessed with respect to baseline clinical data including plasma HIV-1 load, CD4+ cell counts, and proportion of symptomatic/AIDS, and survival status after 3 years follow up.

**Results :** Patients with homozygous *IL4-589T* allele showed a significantly lower HIV-1 viral load ( $P=0.005$ ) and a higher CD4+ cell count ( $P=0.003$ ) than the other patients with heterozygous *IL4-589C/T* or homozygous *IL4-589C* allele. The Kaplan-Maier analysis demonstrated an apparent but insignificant trend towards better survival in homozygous *IL4-589T* patients. On the other hand, patients with *RANTES-28G* allele showed a significantly better survival while those with *RANTES In1.1C* allele without *RANTES-28G* showed a significantly poorer survival compared with those who did not possess neither *RANTES In1.1C* nor *RANTES-28G* ( $P=0.02$ ), although those polymorphisms only weakly associated with baseline viral load and CD4+ cell counts.

**Discussion :** Our results implicate the significant protective effect of *IL4-589T* and *RANTES-28G* on HIV disease progression in Thais. In contrast, *RANTES In1.1C* without *RANTES-28G* had an accelerating effect on HIV disease progression.

## 論文審査の結果の要旨

HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の発現を抑制するサイトカイン IL4 のプロモーター内多型 IL4-589T は、フランス人 HIV-1 感染者集団においてエイズ発症の遅延と相関する。申請者は、この遺伝子多型のタイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおける約 3 年間の死亡率に及ぼす影響を解析した。その結果、女性において、IL4-589T のホモ接合の感染者がヘテロ接合や野生型の感染者と比べ有意に約 3 年間の死亡率が低いことが明らかになり、タイにおいてもこの多型がエイズ病態進行遅延効果を示すことが確認された。一方、CCR5 の生理的リガンド RANTES のプロモーター内多型 RANTES-28G は、RANTES プロモーター活性を上昇させ、日本人 HIV-1 感染者集団においては CD4 陽性細胞数の減少速度の遅い感染者に多く見出され、エイズ発症の遅延と相関すると考えられている。また、その上流の多型 RANTES-403A は、欧米の HIV-1 感染者コホートにおいてエイズ発症を加速させる。申請者は、IL4 の多型と同様にタイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいてこれらの多型を解析した。その結果、RANTES-28G を持つ感染者はコホート登録後の死亡率が有意に低く、RANTES-28G を持たないが RANTES-403A を持つ感染者は逆に死亡率が高く、タイ国においてもこの多型がエイズ病態進行に影響することが確認された。

以上の内容を審査した結果、本研究はアジア人 HIV-1 感染者における IL4 ならびに RANTES 遺伝子多型が病態進行に及ぼす影響を明らかにしたものであり、博士（医学）の授与に値する。