



Title	Determinant of species specific restriction of human immunodeficiency virus by the Old World monkey TRIM5 $\alpha$
Author(s)	河野, 健
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54187">https://hdl.handle.net/11094/54187</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

【 目 的 】

ヒト免疫不全ウイルス1型(Human immunodeficiency virus type 1; HIV-1)は宿主域が極めて狭く、ヒト以外に感染する動物はチンパンジーのみであり、アカゲザル、カニクイザル等の旧世界ザルには感染しない。したがって、感染予防用ワクチンの有効性を実験的に検定する事が困難であり、ワクチン開発の大きな障害となっている。本研究では旧世界ザルがなぜHIVに感染しないのかを明らかにするため、旧世界ザルがもつHIV感染抵抗因子の1つであるTRIM5αの種特異性決定領域の解析を行った。

【 方法 】

ヒトのTcell lineであるMT4細胞にアカゲザルTRIM5αやカニクイザルTRIM5α、ヒヒTRIM5α、及びそれらの変異体TRIM5αを発現するセンダイウイルスベクターを感染させた。感染9時間後、カニクイザルTRIM5α存在化で増殖できないHIV-2株及び増殖可能なHIV-2変異株を感染させた。HIV-2感染1、3、6日後の培地上清中のウイルス量をELISA法によって測定した。

【 成績 】

以前の報告によりカニクイザルTRIM5αはHIV-2キャプシド(CA)120番目のアミノ酸がプロリンである株の感染を抑え、グルタミンまたはアラニンである株の感染を抑えない事が明らかとなっている。本研究でアカゲザルTRIM5αのHIV-2感染抑制効果を調べた所、アカゲザルTRIM5αはカニクイザルTRIM5αでは感染を抑制できない株の感染をも抑制する事がわかった。アカゲザルTRIM5αのどの領域がこの広いウイルス抑制能を担っているのかを、アカゲザルとカニクイザルのキメラ及び変異TRIM5αを作製し調べた結果、TRIM5α SPRYドメインのvariable region 1 (V1) 内にある339番目から341番目のアミノ酸配列 (TFP) が重要である事がわかった。また、アカゲザル、カニクイザル以外で動物モデルになっているヒヒTRIM5αのV1領域についても調べた所、アカゲザル同様の強いHIV-2感染抑制効果を示した。しかし、ヒヒはHIV-2に感染すると報告があり、我々の結果とは矛盾があった。そこで、SPRYドメインに存在する他のvariable regionについても検討したところ、V2領域内の385番目のアミノ酸の重要性が明らかとなった。3次元構造予測の結果、このアミノ酸はV1領域のTFP配列と近接しており、V1とV2領域の組み合わせがウイルスCAの認識に重要であると考えられた。

【 総 括 】

CAの120番目のアミノ酸はα-ヘリックス6番目と7番目の間のループ (L6/7) に位置している。したがって、ウイルス側はL6/7、TRIM5α側はV1及びV2がお互いの認識に重要な領域であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) 研究においてHIV-1に感染しエイズ発症する動物モデルが存在しない事は大きな障害となっている。本論文は旧世界ザルのもつ抗HIV因子の1つTRIM5αに着目し研究を行った。これまで、HIV2型 (HIV-2) の中にはカニクイザルTRIM5αで感染を阻害される株と阻害されない株が存在する事が報告されている。本論文でアカゲザルTRIM5αはカニクイザルTRIM5αが感染を阻害できないHIV-2株をも阻害できる事を示した。この感染阻害効果の違いにはTRIM5α SPRYドメインの可変領域1 (V1) 内の3アミノ酸が重要であった。また、ヒヒTRIM5αについて調べた結果、V1に加えて、V2領域の1アミノ酸がウイルス認識に重要である事を示した。本論文はTRIM5αによるHIV感染阻害の分子機構を理解する上で重要な知見を与えるものであり、学位の授与に値すると考えられる。

【46】

氏 名	河 野 健
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成22年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Determinant of species specific restriction of human immunodeficiency virus by the Old World monkey TRIM5α (旧世界ザル抗HIV因子TRIM5αの種特異性決定領域の解析)
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