

Title	Determinant of species specific restriction of human immunodeficiency virus by the Old World monkey TRIM5 α
Author(s)	河野, 健
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54187
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【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 23615 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 TRIM5 α (旧世界ザル抗HIV因子TRIM5 α 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

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TRIM5 α 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TRIM5 α やカニクイザルTRIM5 α 、ヒビTRIM5 α 、及びそれらの変異体TRIM5 α 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TRIM5 α 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TRIM5 α 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TRIM5 α のHIV-2感染抑制効果を調べた所、アカゲザルTRIM5 α はカニクイザルTRIM5 α 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TRIM5 α 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TRIM5 α を作製し調べた結果、TRIM5 α 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ビTRIM5 α 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、ヒビは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、TRIM5 α 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TRIM5 α 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TRIM5 α 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TRIM5 α はカニクイザルTRIM5 α 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TRIM5 α 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、ヒビTRIM5 α 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TRIM5 α 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。