

Title	A Single Amino Acid of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Capsid Protein Affects Conformation of Two External Loops and Viral Sensitivity to TRIM5 α
Author(s)	宮本, 直
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59058
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

氏名	宮本直
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25087 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 22 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	A Single Amino Acid of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Capsid Protein Affects Conformation of Two External Loops and Viral Sensitivity to TRIM5 α (HIV-2 カプシド蛋白質の 1 アミノ酸は 2 つの外部ループの立体構造と TRIM5 α 感受性に影響する)
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 (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、アカゲザルやカニクイザルなどの旧世界ザルには感染しない。一方、HIV 2 型 (HIV-2) は旧世界ザルに感染できる株が存在する。これらの宿主域を決定付ける宿主側の因子の 1 つが 2004 年に同定された抗レトロウイルス因子 TRIM5 α である。TRIM5 α は RING、B-box、Coiled-coil、SPRY の 4 つのドメインから構成され、侵入してきたウイルスコア (カプシド多量体) を認識し、プロテアソーム依存的に分解することで感染阻害効果を発揮すると考えられている。以前の報告により、HIV-2 カプシドの 120 番目 (株によっては 119 番目) のアミノ酸がプロリンの場合はカニクイザル TRIM5 α による感染抑制を受けるが、アラニンまたはグルタミンの場合は感染抑制を受けないことが明らかとなっている。しかしながら、TRIM5 α とカプシドの共結晶構造は得られておらず、相互作用メカニズムの解明を困難なものとしている。本研究では、HIV-2 カプシドの 120 番目のアミノ酸変異がカプシドの立体構造に及ぼす影響を調べることで、カプシドと TRIM5 α との相互作用メカニズムの解明に寄与することを目的とした。

〔 方法ならびに成績 〕

HIV-2 GH123 株のカプシドの 120 番目のアミノ酸を野生型プロリンから残りのアミノ酸全てに置換した変異ウイルスを作製し、カニクイザル TRIM5 α による感染抑制効果を調べた。その結果、アミノ酸側鎖により TRIM5 α 感受性のウイルスと TRIM5 α 耐性のウイルスに明瞭に分かれることが明らかとなった。また、HIV-2 と遺伝子的に近縁である SIVmac においても、同様の結果が得られた。次に、ホモロジーモデリングと分子動力学計算により、カプシドの 120 番目のアミノ酸を置換した立体構造モデルを構築した。モデルの比較を行ったところ、カニクイザル TRIM5 α 感受性のウイルスの 4 番目のヘリックスと 5 番目のヘリックスの間のループ (L4/5) が共通の立体構造を示した。また、一部のモデルについて、L4/5 内の 97 番目のアスパラギン

酸と L6/7 内の 119 番目のアルギニンとの間に HIV-1 のカプシドでは報告されていない新たな水素結合を確認したため、水素結合形成頻度の比較、ならびに 97 番目と 119 番目のアミノ酸間の水素結合形成能を欠損させた変異ウイルスのカニクイザル TRIM5 α 感受性の評価を行った。その結果、TRIM5 α 感受性のウイルスのカプシドでは水素結合形成頻度は 50% 以下となり、水素結合を欠損させても感受性は変化しなかった。一方、グルタミン酸のウイルスを除く TRIM5 α 耐性のウイルスのカプシドでは水素結合形成頻度は 50% 以上となり、水素結合を欠損させると、TRIM5 α 耐性であったウイルスが感受性へと変化した。例外的なグルタミン酸のウイルスについては、水素結合形成頻度が 20% 程度で、その水素結合を欠損させても TRIM5 α 耐性のままであり、水素結合の影響を受けていないと考えられた。120 番目のアミノ酸自身もカプシド表面に露出していることから、120 番目のアミノ酸自身も直接 TRIM5 α との相互作用に関与していることが示唆された。

〔 総 括 〕

本研究により、L4/5 と L6/7 との間に形成される水素結合がカプシド表面の全体構造を制御して TRIM5 α 感受性を決定していること、さらに L4/5 と L6/7 の両方がカニクイザル TRIM5 α との相互作用に関わっていることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

近年、哺乳類細胞がレトロウイルスに対抗するための感染阻害因子を有していることが明らかになってきている。TRIM5 α は 2004 年に同定された HIV 感染阻害因子であり、ウイルスカプシド (カプシド多量体) を認識して分解を誘導する。多くのグループによるこれまでの研究により、TRIM5 α の感染阻害メカニズムが明らかになってきたが、TRIM5 α の立体構造や TRIM5 α とカプシド蛋白質がどのように結合しているか等は未だ明らかではない。本論文は、TRIM5 α に対する感受性を決定する HIV-2 カプシドの 1 アミノ酸の役割をウイルス学及び計算科学的手法を用いて解明し、TRIM5 α による認識に重要なカプシド表面の立体構造を制御する役割を世界で初めて提示した。本論文で示された TRIM5 α とカプシドの相互作用情報が新規の抗 HIV 薬開発に貢献することが強く期待され、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。