The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Two N-Linked Glycosylation Sites in the V2 and C2 Regions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Envelope Glycoprotein gp120 Regulate Viral Neutralization Susceptibility to the Human Monoclonal Antibody Specific for the CD4 Binding Domain
Author(s)	Piraporn, Utachee
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59760
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【139】

氏　　名	Piraporn（ピラポン） Utachee（ウタチー）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５６７４　号
学位授与年月日	平成24年９月25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	Two N-Linked Glycosylation Sites in the V2 and C2 Regions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Envelope Glycoprotein gp120 Regulate Viral Neutralization Susceptibility to the Human Monoclonal Antibody Specific for the CD4 Binding Domain （HIV-1 CRF01_AE の外被糖蛋白質 gp120 の V2 と C2 領域に存在する N 結合型糖鎖修飾部位は、CD4 結合部位を特異的に認識するヒト単クローン抗体に対するウイルスの感受性を規定する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　生田　和良 （副査） 教　授　松浦　善治　　教　授　塩田　達雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

A recombinant human monoclonal antibody, IgG1 b12 (b12), recognizes a conformational epitope on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) envelope glycoprotein (Env) gp120 that overlaps the CD4 binding domain. Although b12 is able to broadly neutralize HIV-1 subtype B, C, and D viruses, many HIV-1 CRF01_AE viruses are resistant to b12-mediated neutralization. In this report, we examined the molecular mechanisms underlying the low neutralization susceptibility of CRF01_AE viruses to b12, using recently established CRF01_AE Env recombinant viruses.

〔 方法ならびに成績 〕

Materials and methods: AE-Env genes were cloned into the pNL4-3-derived luciferase reporter proviral construct, pNL-envCT to generate AE-Env-recombinant viruses. In addition, N-linked glycosylation mutants were generated by site-directed mutagenesis. Viral supernatants were prepared by transfecting 293T cells with the proviral construct. Then, neutralization susceptibility of the recombinant viruses to b12 was examined.

Result: Our results showed that two potential N-linked glycosylation (PNLG) sites in the V2 and C2 regions of Env gp120 played an important role in regulating the susceptibility of CRF01_AE Env to b12. The locations of these PNLG sites correspond to amino acid positions 186 and 197 in HXB2 Env gp120; thus, they are designated N186 and N197 in this study. Removal of N186 significantly conferred the b12 susceptibility of 2 resistant CRF01_AE Env clones, 65CC4 and 107CC2, while the introduction of N186 reduced the b12 susceptibility of a susceptible CRF01_AE Env clone, 65CC1. In addition, removal of both N186 and N197 conferred the b12 susceptibility of 3 resistant CRF01_AE Env clones, 45PB1, 62PL1, and 101PL1, whereas the removal of either N186 or N197 was not sufficient to confer the b12 susceptibility of these CRF01_AE Env clones. Finally, removal of N197 conferred the b12 susceptibility of 2 resistant CRF01_AE Env clones lacking N186, 55PL1 and 102CC2.

〔 総 括 〕

we propose that two PNLG sites, N186 and N197, in Env gp120 are important determinants of the b12 resistance of CRF01_AE viruses.

論文審査の結果の要旨

全世界に蔓延しているヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は多様な亜種に分類される。欧米諸国で流行しているサブタイプB型 HIV-1の感染者より樹立された中和ヒト単クローン抗体 IgG1 b12は、様々な亜種に属する臨床分離ウイルス株の増殖を広範囲かつ強力に阻害する中和活性を示すが、タイをはじめとする東南アジア諸国に流行しているCRF01_AE型 HIV-1はこのIgG1 b12による中和に抵抗性を示すことが知られている。申請者らはCRF01_AE型ウイルスがIgG1 b12に抵抗性を示す分子機構を解析して、HIV-1外被タンパク質 Env gp120のV2領域とC2領域の186および197番目のアミノ酸残基がN結合型糖鎖修飾されることにより、CRF01_AE型ウイルスがIgG1 b12に抵抗性を示すことを明らかにして報告した。これらの解析は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。