

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 加藤 佳代子

本研究は、東南アジアの HIV-1 流行を形成する主要株である CRF01_AE 型 HIV-1 において、ウイルスのエンベロープタンパク gp120 (env gp120) の V3 領域と、ウイルスの細胞指向性やコレセプター使用能との相関を解析し、以下の結果を得た。

1) CRF01_AE の SI 型 HIV-1 (NH1)、および NSI 型 (NH2) の env gp120 V3 ループ配列を、サブタイプ B SI 型 DNA クローン LAI の V3 ループと置換して作製した組換えウイルス、LAI-NH1V3、および LAI-NH2V3 を用いた解析の結果、各ウイルスのコレセプター使用能と細胞指向性がそれぞれの V3 ループの由来する親株と一致したことから、CRF01_AE 型の V3 ループ配列は、サブタイプ B と同様に、ウイルスの細胞指向性やコレセプター使用能を規定する能力を有することが明らかになった。

また、異なるサブタイプ間の相同性の低い V3 配列の組み換えにもかかわらず、感染性のウイルスが得られたことから、この組み換えが、種々の HIV の V3 領域の機能を解析するのに汎用可能な手法であることが示された。

2) CRF01_AE 型の NSI/R5 型 V3 をもつ組み換えウイルス LAI-NH2V3 の V3 ループ配列に、SI/X4 型 NH1 の V3 ループの 8、11、および 18 番の座位に見られる塩基性アミノ酸変異、および N-結合型糖鎖付加配列の欠損変異を導入してウイルスの細胞宿主域とコレセプター使用能との相関を解析し、以下の結果を得た。

3つの塩基性アミノ酸変異のうち、少なくとも2つが導入されると、HOS-CD4+細胞で CXCR4 使用能が出現することから、V3 ループの電荷の上昇によってウイルスの R5 型から X4 型への変換がおこることが明らかになった。

11 番目の残基を塩基性アミノ酸に置換すると CCR5 使用能が消失することから、この座位のアミノ酸残基が NH2V3 の CCR5 使用能を規定することが示された。

V3 の N-結合型糖鎖は、CXCR4 使用を阻害する一方、CCR5 使用には有利に作用することが示唆された。

CD4+株化 T 細胞での増殖には、8 番目と 11 番目の塩基性アミノ酸置換が必須であり、HOS-CD4+細胞での CXCR4 使用能と株化 T 細胞指向性とは必ずしも対応しないこと、および、マクロファージ指向性もまた、ウイルスの CCR5 使用能のみでは付与されないことが示された。

以上、本論文は、東南アジア地域の主要な HIV-1 流行株である CRF01_AE 型ウイルスにおいて、細胞指向性やコレセプター使用能が env gp120 V3 ループ領域によって規定され、とりわけ V3 領域の総電荷の変動、および N-結合型糖鎖付加配列が関与していることを明らかにした。また、HIV が感染に至適な性質を保持している機構を、サブタイプを限定することなく解明する手がかりを得た。これは、種々の HIV の感染拡大や感染者の病態進行を把握、制御するうえで非常に意義深く、学位の授与に値するものと考えられる。