

論文審査の結果の要旨

氏名 角木 基彦

本論文は2章からなる。主題はマウスモデルを用いた HIV-1 複製機構の解析であり、第1章は細菌感染に伴う潜伏 HIV-1 再活性化機構の解析について、第2章は HIV-1 感受性マウス作製の試みと解析について述べられている。

エイズは、HIV-1 の感染により引き起こされる後天性の免疫不全症である。HIV-1 に感染後、患者は約 10 年の潜伏期を経た後にエイズを発症する。多剤併用療法(HAART)の普及により、エイズの発症率および死亡率は激減した。しかしながら、HAART では HIV-1 の潜伏感染細胞を排除することができない。潜伏感染細胞は、HAART 中断時に種々の刺激により活性化され、ウイルスの産生源となるため、感染者は生涯にわたり服薬を継続する必要がある。ゆえに、潜伏感染機構の解明および潜伏感染細胞を標的とした治療法の開発は急務の課題である。新規治療薬の開発および個体レベルでのエイズ発症機構の解明には、動物モデルを用いた解析が欠かせない。申請者は HIV-1 ゲノム導入マウス(HIV-Tg)を HIV-1 潜伏感染のモデルとして、細菌感染刺激に伴う HIV-1 再活性化の分子機構の解明を目的として解析を行った。また、その解析過程で見出されたマウスモデルの欠点を改善すべく、新たにスプライシングの制御に関与するとされるヒト CRM1(hCRM1)導入マウスを作製し、HIV-1 複製効率の評価を行った。

第1章において、申請者は細菌感染に伴う潜伏 HIV-1 再活性化の分子機構の解析を行った。細菌感染は、エイズ発症の促進因子であり、潜伏期に T 細胞やマクロファージ(M \cdot)に潜む HIV-1 の再活性化を誘導する。M \cdot は、HIV-1 による細胞傷害をうけず、細胞寿命も長いことから HIV-1 の潜伏感染細胞の一集団を形成している。これまで T 細胞における潜伏・再活性化の分子機構は精力的な解析が行われてきた一方で、潜伏感染細胞としての M \cdot の解析は多くが未開のままであった。申請者は、HIV-Tg を HIV-1 潜伏感染のモデルとし、細菌成分のリポ多糖(LPS)による HIV-1 再活性化機構の解析を行った。その結果、M \cdot はリンパ球と異なり、HIV-1 再活性化には、LPS により誘導された TNF および IL-1 の産生が必要ではなく、LPS の受容体である TLR4 を介した直接シグナルが重要であることを明らかにした。また、TLR4 の下流で活性化されるシグナル分子として、p38 MAPK および NF- κ B が必須で、ERK および JNK の活性化は必要ではないことを明らかにした。さらに、TLR4 のアダプター分子として、MyD88 が重要で、TRIF は MyD88 欠損下においてのみ代償的に寄与していることを明らかにした。本研究から、MyD88-p38 MAPK および MyD88-NF- κ B 経路の阻害が、細菌感染による HIV-1 再活性化を抑制する新たな治療標的となりうることを期待される。

第2章において、申請者はマウス細胞における HIV-1 複製効率の上昇を目的とした新規ヒ

ト遺伝子導入マウスを作製し、その効果を検討した。マウスは多くの面でモデル動物として適しているが、HIV-1 複製の種々の過程においてヒト細胞と比較して効率が低下している。申請者の研究室で作製された HIV-Tg は、HIV-1 再活性化の解析には適していたが、通常飼育下ではリンパ組織における HIV-1 発現が低く、免疫系の異常も見られない。申請者は、HIV-Tg における HIV-1 再活性化機構の解析から、M⁺ では HIV-1 Gag タンパク質の産生およびウイルス粒子の放出が著しく低下していることを見出した。これは、HIV-1 Rev 機能の低下による HIV-1 mRNA の過剰なスプライシングが原因となっていることを明らかにした。次に、Rev 機能の低下を改善すべく、HIV-1 Rev の機能発現に必須な宿主因子である hCRM1 を導入したマウス(hCRM1 Tg)を作製した。hCRM1 Tg における HIV-1 mRNA の発現量およびスプライシング能を評価した結果、Rev 機能の改善が見られ、HIV-1 mRNA の過剰なスプライシングの抑制に成功した。しかしながら、Gag タンパク質の産生は依然低く、更なる因子の関与が示唆された。本研究により、マウス細胞において HIV-1 複製効率を部分的に改善させることに成功し、HIV-1 感受性マウスの作製へ向け前進が見られた。また、CRM1 の種間障壁としての関与は、これまで線維芽細胞株を用いた研究では否定的な報告があったが、本研究では HIV-1 の本来の感染標的細胞の一つである M⁺ の初代培養細胞を用いることにより、種間障壁としての CRM1 の関与が明らかとなった。このことは、HIV-1 感受性マウスの作製における、初代培養細胞および本来の感染標的を用いた解析の重要性を明らかにしたという点で、注目に値する。

なお、本論文第 1 章は、チェ ビョンイル、岩倉洋一郎との共同研究であり、第 2 章はチェ ビョンイル、須藤カツ子、岩倉洋一郎との共同研究であるが、申請者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。