

論文審査の結果の要旨

氏名 齊藤 暁

本論文では、共同研究者によって近年構築され、カニクイザル T 細胞株での増殖能の確認された第二世代および第三世代サル指向性 HIV-1 (MN4-5S および MN4Rh-3) について、カニクイザル末梢血単核球 (PBMC) での増殖能ならびにカニクイザル個体における増殖能が示されている。まず、PBMC において比較的高い増殖能を持つことが明らかにされ、また、カニクイザル個体における感染実験では、持続感染には至らなかったものの、急性期に比較的高い血漿中ウイルス量を示すことが明らかにされた。これらの結果は、このサル指向性 HIV-1 が、サル細胞に対する種の壁を部分的に乗り越える能力を獲得している可能性を示唆している。また、本論文では、TRIM5 の遺伝子多型解析の結果、高率に TRIM-Cyp アレルを有するカニクイザル群が世界で初めて見いだされた。このサル群は、TRIM5 遺伝子型のウイルス感受性への影響を検証するうえで、極めて貴重なモデルとなりうると考えられる。さらに、カニクイザル PBMC での第三世代サル指向性 HIV-1 (MN4Rh-3) 感染実験において、TRIM-Cyp ホモ群もしくは TRIM5 α ・TRIM-Cyp ヘテロ群が感受性を示し、TRIM5 α ホモ群は強い抵抗性を示すことが見いだされた。この結果は、サル個体レベルでの感染実験でも認められ、TRIM5 遺伝子型がサル指向性 HIV-1 の増殖に大きく影響することが示された。一連の結果は、TRIM5 遺伝子型がサル指向性 HIV-1 感染への感受性を規定する重要な因子であることを示唆するものであり、極めて重要な知見であると評価できる。

上述したように、本論文では高率に TRIM-Cyp アレルを保有するカニクイザル個体群の存在が明らかにされ、これらのカニクイザル個体はサル指向性 HIV-1 に比較的高い感受性を示すため、HIV-1 感染の動物モデルとしての利用が期待され、極めて有用であると考えられる。また、本論文において、サル指向性 HIV-1 感受性を規定する重要な宿主因子につ

いて明らかにされたことで、感受性個体と抵抗性個体を予測し、選別することが可能となると考えられ、ウイルス感染への感受性をある程度均一にした上でサル個体感染実験を行うことができる。このことは、薬剤やワクチンの評価において、より精度の高い評価系の構築につながることを期待される。なお、TRIM5α ホモ個体由来の PBMC および個体においては効率よいウイルス増殖が認められなかったことから、未だ TRIM5α による増殖抑制を回避していないことが示唆される。この分子機序については未だ不明な点が多いが、今後、ウイルス側因子と宿主因子との相互作用についての詳細な解析を継続することで、TRIM5α による抑制を回避できるウイルスクローンの作製が期待される。このような作業を進めることは、種の壁を規定する因子についての知識の集積にも寄与すると考えられる。本論文で示されたこれらの知見は、マカクサルが HIV-1 感染に抵抗性である機序の解明に貢献しうるだけでなく、HIV-1 蛋白の特異的な構造を標的とする新規薬剤やワクチンなどの評価に有用な HIV-1 感染動物モデル開発に結びつくことが期待され、学位論文として高く評価できるものである。

なお、本論文は、野間口雅子、飯島沙幸、黒石歩、吉田友教、李永仲、早川敏之、河野健、中山英美、塩田達雄、保富康宏、足立昭夫、俣野哲朗、明里宏文との共同研究であるが、カニクイザル PBMC およびカニクイザル個体におけるウイルス増殖動態の解析および、TRIM5 の遺伝子多型解析については、論文提出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（生命科学）の学位を授与できると認める。