

# 論文審査の結果の要旨

氏名 小林（石原）美栄

後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因ウイルスである Human immunodeficiency virus type 1（HIV-1）は RNA をゲノムに持つレトロウイルスであり、自身の逆転写酵素を用いてゲノム RNA を DNA に逆転写し、宿主のゲノム内に組み込む（プロウイルス）。このプロウイルスから宿主の転写・翻訳機構を利用して子孫ウイルスが産生される。ヘルペスウイルス等では、センス鎖、アンチセンス鎖ともに遺伝子がコードされている事が知られている。一方、HIV-1 はセンス鎖にコードされる 9 つの遺伝子についての研究が進んでいるが HIV-1 の複雑な生活環に対し十分な理解が得られていない。9.7kb というコンパクトなゲノムサイズを持つことから、DNA ウイルスと同様に、未知の遺伝子を保持している可能性がある。また、哺乳類細胞の転写産物の約 70% がアンチセンス鎖からの転写産物である事が示されており、natural antisense RNA の相補鎖発現制御における重要性が究明されつつある。HIV-1 は宿主の転写・翻訳機構を利用して増殖することから、宿主遺伝子と同様にプロウイルスから sense RNA のみならず機能を持った antisense RNA (asRNA) が転写されている可能性がある。しかし、HIV-1 プロウイルスから転写されるアンチセンス RNA (asRNA) の存在及びその機能的意義に関しては、十分検討されていない。本研究においては、HIV-1 由来 asRNA を探索し、感染細胞での HIV-1 由来 asRNA の同定と機能解析の解析を行った。

本研究の成果として、HIV-1 プロウイルスから転写される新規の asRNA を同定し、その機能の一部を明らかにした。この asRNA は 3' LTR U3 領域 (nucleotide position (nt) 9451) から nt 6783 まで転写されたアンチセンス RNA であった。そこで、これを ASP-L (ASP mRNA-Long variant) と名付けた。ASP-L は新規感染 Molt-4 細胞、HIV-1 慢性感染細胞である ACH2 細胞、OM10.1 細胞、さらには HIV-1 感染 PBMC で ASP-L が転写されており、その発現量はセンス鎖 RNA の 1/100 から 1/2500 程度であった。

asRNA 転写のための 3' LTR の逆方向のプロモーター活性も確認し、センス鎖発現のプロモーターである 5' LTR U3 とは異なった活性を示す事を明らかにした。ASP-L は核内に局在し、HIV-1 複製を長期的に抑制する機能があることが示唆された。これらの結果から ASP-L は HIV-1 潜伏化機構に関わっている可能性も示唆された。

本研究における研究成果は、HIV-1 由来の新たな機能性 RNA を同定する事で、ウイルスの潜伏化機構に非常な重要な新たな視点を与え、将来の根治療法開発の基盤情報となる可能性を持つものであると考えられる。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 974 字