

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	HIV-1潜伏感染成立および維持における分子機構の解明
Author(s)	工藤, 恵理子
Citation	
Issue date	2016-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/34601
Right	

工藤恵理子氏の学位論文審査の要旨

論文題目

HIV-1 潜伏感染成立および維持における分子機構の解明
(The clarification of molecular mechanism in HIV-1 latency establishment and maintaining)

エイズは有効な多剤併用療法が確立された現在でも根治には至っていない。その原因の一つとして、潜伏感染細胞の存在が挙げられる。cART で用いられる薬剤は主に HIV-1 ウイルスそのものを標的とする為、ウイルス複製が抑制された状態の潜伏感染細胞に対しては有効ではなく、エイズ根治の為には HIV-1 潜伏感染の分子機構の全容解明が強く望まれている。

これまで HIV-1 潜伏感染の分子機構は転写因子との観点からの研究が多くなされてきた。本研究では HIV-1 潜伏感染細胞と非感染細胞の比較検討、そして HIV-1 複製に重要な転写因子 NF- κ B に着目する事で、HIV-1 潜伏感染の分子機構の解明を試みた。具体的には、広く用いられている 4 種類の HIV-1 潜伏感染細胞モデル (U1、OM10.1、J1.1、ACH-2) 及びそれらの親細胞 (U937、HL60、Jurkat、A3.01) について、NF- κ B 及び関連分子の発現がウエスタンブロット法で解析され、更にそれら分子のノックダウンに依る HIV-1 再活性化の有無が ELISA 法等で解析がなされた。

本研究ではまず、2 種の HIV-1 潜伏感染細胞 (U1 及び OM10.1) に於いて I κ B (NF- κ B の内在性抑制因子) の高い蛋白質レベルを認めた。mRNA レベルでは親株と同等であった事から、蛋白質の安定化に依ると考えられた。そしてこの I κ B の安定化は、潜伏感染細胞に於いて NF- κ B 経路の活性化が抑制されている事と良く一致していた。

次に I κ B 安定化の機序の解明が試みられた。特に、I κ B に結合・分解を抑制する事が報告されている蛋白質 COMMD1 に着目した解析がなされ、I κ B の発現と一致して潜伏感染細胞に於いて COMMD1 の高い蛋白質レベルを認めた。mRNA も同様に高いレベルを示した。実際、ノックダウンに依り I κ B 蛋白質の安定性が抑制される事から、潜伏感染細胞に於ける I κ B の高い安定性は、COMMD1 の高い発現に依存する事が明らかとなった。阻害剤等を用いた解析で、この高い COMMD1 発現は JAK-PI3K シグナル経路に依存する可能性が示唆された。

最後に、HIV-1 再活性化に於ける COMMD1 の役割の解析がなされ、潜伏感染 U1 細胞でのノックダウンに依り HIV-1 蛋白質・mRNA の増強が認められた事から、実際に COMMD1 が U1 細胞に於ける潜伏感染の維持に重要である可能性が示唆された。

審査の過程に於いては、(1) COMMD1 が I κ B 安定性・HIV-1 産生を制御する機序、(2) COMMD1 を標的化する方法・HIV-1 潜伏感染で発現上昇する機序・生理的な発現細胞、(3) 他の I κ B 制御分子の関与、(4) 用いたモデル細胞株の表現型と本研究への妥当性、(5) “宿主因子” の定義、(6) “潜伏感染” の定義、(7) 今後の初代培養細胞・動物モデルを用いた実験計画、(8) 既報の結果との相違点、(9) 実際の HIV-1 感染に於ける意義、(10) HIV-1 根治に向けての意義等について質疑がなされたが、申請者からは概ね適切な回答や考察がなされた。

本研究は臨床上の課題となっている HIV-1 潜伏感染について、特に、それが維持される分子機構について新たな経路の可能性を示したものであり、学位論文に相応しいと判断された。

審査委員長 エイズ学 IV 担当教授

鈴 伸也