

## ハッサン ムハンマド ザフルル氏の学位論文審査の要旨

論文題目

### Impact of HLA class I-associated genetic variability in HIV-1 accessory gene *vpu*

(HLAクラス Iが HIV-1 アクセサリー遺伝子 *vpu* の多型性に及ぼす影響)

HLA クラス I (HLA-I) 拘束性の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は、HIV-1 の複製制御に重要な役割を果たしている。最近、HIV-1 特異的 CTL から逃避する変異体が、HIV-1 のさまざまな蛋白質に広く分布することが明らかとなった。HIV-1 の Vpu は、CD4 分子の発現低下や、ウイルス粒子を細胞表面でトラップする宿主蛋白質 (tetherin) の阻害活性を通じて、ウイルス複製を制御するアクセサリー蛋白で、HIV-1 ゲノム中でも遺伝子多型性が著しい。しかし、宿主の CTL 応答が Vpu の多型性にどのように関与するのか明らかではなかった。

申請者は、CTL 逃避変異が、それを拘束する HLA-I アリル保有者に有意に高い頻度で認められることに着目して、Vpu 変異と HLA-I との関連性の解析を試みた。240 人の未治療の慢性 HIV 感染者の血漿検体から 216 の *vpu* 遺伝子配列を同定し、最新の遺伝子系統樹を考慮したバイオインフォマティクスを用いて、個々の Vpu 変異と宿主の HLA-I アリルとの関係を統計学的に解析した。その結果、既知の HLA-A\*33 (A\*33:03) 拘束性エピートープでは、その 9 番目のアルギニンが、HLA-A\*33:03 保有者では有意にリジンに変異しているなどの結果を得た。しかしながら、HLA-I と相関が認められる Vpu 多型は、3 つしか認められなかった。さらに申請者は、この領域で翻訳されうる他の 5 つの翻訳産物に関しても同様の解析を行い、HLA-I と相関する 1 つの遺伝子多型を明らかにしたが、これらでは Vpu の著しい多型性を説明するには不十分であった。このことから、申請者は、*vpu* 遺伝子の多型性形成には、HLA-I 拘束性 CTL 応答からの逃避は、大きくは寄与していないと結論付けた。

審査では、1) Vpu の機能について、2) Vpu と相互作用する宿主因子について、3) Vpu が膜蛋白でありながら HLA クラス II ではなくクラス I に提示される理由について、4) Vpu のアミノ酸の多型性と構造や機能との関連について、5) Alternative reading frame からの翻訳産物に対する CTL 反応などについて様々な質疑がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、HIV-1 アクセサリー蛋白質 Vpu の著しい多型性と、HLA-I 拘束性の細胞性免疫応答の関係を解析したものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下 修三 