

井上睦美

論文審査の要旨

論文題目 HIV-1 脱殻過程に関する薬学生化学的基礎研究

審査内容 本論文の主要な主張は、HIV-1 の脱殻には、Ser₁₆ でリン酸化を受けたカプシド(CA)タンパク質と細胞性タンパク質であるペプチジルプロリルイソメラーゼ Pin1 の相互作用が必要であるということである。具体的には、①感染性 HIV-1 粒子由来 CA タンパク質の翻訳後修飾とそのウイルス学的意義を明らかにしていく過程で、1つの CA isoform が Ser₁₆-Pro₁₇ モチーフの Ser₁₆ において特異的にリン酸化を受けていることを明らかにした。このモチーフの変異ウイルス HIV-1 S16A/P17A は、脱殻過程に障害があり、逆転写反応が進まず感染性をほとんど有しなかった。したがって、リン酸化 Ser₁₆-Pro₁₇ モチーフは HIV-1 の脱殻過程において機能していることが分かった。②HIV-1 CA タンパク質のリン酸化部位の配列的特徴から、HIV-1 の脱殻に関与する細胞性因子 Pin1 を同定し、Pin1 がリン酸化 Ser₁₆-Pro₁₇ モチーフを介して CA コアに直接結合し、*cis-trans* 異性化反応を触媒することによって、脱殻を引き起こしているという Pin1 依存性脱殻過程の分子機構を明らかにした。最後に③サル免疫不全ウイルス(simian immunodeficiency virus, SIV)の脱殻過程における Pin1 の役割について検討し、HIV-1 感染と SIV 感染における脱殻メカニズムの違いを初めてつきとめた。以上3つの知見に要約することができる。

本論文が評価される点は、二点ある。第一に、これまで HIV の脱殻過程はウイルス複製過程における最大の謎とされてきたが、本研究によって宿主因子 Pin1 依存的に制御されているということを初めて明らかにした点が評価できる。第二に、現在の抗 HIV 療法は根治療法ではなく、ウイルス性因子を標的とした治療戦略のみではウイルスの易変異原性に対処できない現状において、細胞性因子 Pin1 を新たな薬剤標的として見いだすことという点で評価できる。なお、マウスにおける Pin1 のノックアウトが致死性でないという知見からも、Pin1 は新たな抗 HIV 剤の標的になり得る可能性がある。よって本研究内容は、博士論文として認めるに足る業績であると評価された。

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦

審査委員 生体機能分子合成学分野 教授 大塚 雅巳

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

