

京都大学	博士 (医科学)	氏名	戸上博昭
論文題目	Comprehensive <i>in vitro</i> susceptibility analysis of simian retrovirus type 4 to antiretroviral agents (抗レトロウイルス薬に対するサルレトロウイルス 4 型の感受性解析)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>飼育中のニホンザルにおいて、急激な血小板減少を主症状とする多数の死亡例が報告された。種々の解析により、サルレトロウイルス 4 型 (simian retrovirus type 4: SRV-4) の感染が原因であることが判明した。SRV-4 は東南アジア地域に住むカニクイザルに自然感染しており、稀に免疫抑制に伴う軽度の貧血、下痢、脾腫などの症状がみられるが、ほとんどの場合が無症状である。今回の事例から、SRV-4 感染はニホンザルのみに致死率が高い血小板減少症を引き起こすと考えられるため、有効な予防法ならびに治療法の確立が急務である。そこで本研究では、現在、臨床で使用されている様々な抗 HIV 薬の中から、抗 SRV-4 活性を示す薬剤の同定を行った。</p> <p>種々の抗 HIV 薬の SRV-4 感染阻害活性について、ルシフェラーゼを発現する組換え SRV-4 を用いて評価した。核酸系逆転写酵素阻害薬は概して抗 HIV-1 活性と同程度の SRV-4 感染阻害活性を示した。特に、zidovudine (AZT) および tenofovir (TDF) は nM の濃度で SRV-4 の感染を抑制した。同様に、インテグラーゼ阻害薬である raltegravir (RAL) も低濃度で SRV-4 感染を阻害した。一方、非核酸系逆転写酵素阻害薬には抗 SRV-4 活性が認められなかった。また、持続感染細胞からのウイルス粒子産生を評価した結果、プロテアーゼ阻害薬も SRV-4 阻害活性を示さなかった。続いて、野生型 SRV-4 を用いたセルフリー感染系ならびに SRV-4 持続感染細胞と非感染細胞間の細胞間感染伝播系における SRV-4 複製に対する抑制効果を、培養上清中の逆転写酵素活性を指標に評価した。その結果、AZT、TDF および RAL はセルフリー感染系での SRV-4 感染・複製に対して阻害作用を示したが、細胞間感染伝播系における SRV-4 の感染拡大に対しては、RAL のみが部分的に阻害活性を示した。</p> <p>以上の結果から、SRV-4 初感染に対して、AZT、TDF、および RAL は優れた阻害活性を示した。一方、SRV-4 の細胞間伝播による感染拡大に対しては RAL のみに抑制活性が認められた。その要因として、セルフリー感染系と細胞間感染伝播系との間に SRV-4 複製能の相違があることが示唆される。AZT、TDF は薬剤活性を示すためにリン酸化修飾される必要があるが、RAL はその様な修飾を受けず薬剤活性を示す。そのため、細胞内における薬剤活性の動態の相違も重要な要因と成ることが示唆される。本研究により SRV-4 感染経路による薬剤感受性の違いが明らかとなった。SRV-4 はヒトへの感染も可能であるため、本研究により同定された抗 SRV-4 薬は感染予防対策としても有用である。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>サルレトロウイルス 4 型 (SRV-4) 感染による急激な血小板減少症がニホンザルで報告された。臨床で使用されている抗 HIV 薬に対する SRV-4 の感受性を解析した。</p> <p>SRV-4 の薬剤感受性は、ルシフェラーゼ発現組換え SRV-4 を用いて評価した。核酸系逆転写酵素阻害薬は抗 HIV-1 活性と同程度の SRV-4 阻害活性を示し、特に、ジドブジン (AZT) およびテノホビル (TDF) は強力に SRV-4 感染を抑制した。インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル (RAL) も低濃度で感染を阻害した。一方で、非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬は抗 SRV-4 活性を示さなかった。野生型 SRV-4 を用いたセルフリー感染系および SRV-4 持続感染細胞と非感染細胞間の感染伝播系における SRV-4 複製に対する阻害活性を評価した。その結果、AZT、TDF および RAL はセルフリー感染系での SRV-4 感染・複製を阻害したが、細胞間伝播系では、RAL のみが強く阻害した。AZT や TDF はリン酸化により活性を示すが、RAL はそれらの修飾なしで活性を示すため、細胞内での薬剤活性化の動態が活性の重要な要因であることが示唆される。本研究から、SRV-4 感染経路による薬剤感受性の違いが判明した。</p> <p>以上の研究は SRV-4 に対する抗レトロウイルス薬の抑制作用解明に貢献し、SRV-4 感染の予防・治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 3 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降