

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	森田 大輔
論文題目	ウイルス蛋白質のミリスチン酸修飾を検知する新しい免疫システム		
(論文内容の要旨)			
ウイルスが産生する蛋白質の中には、N 末端グリシン残基に宿主由来のミリスチン酸 (C14 直鎖飽和脂肪酸) が結合することにより機能を発揮するものが存在する。たとえばエイズウイルスが産生する Nef 蛋白質は、この脂肪酸修飾を受けることにより細胞膜へのアンカリングが可能となり、MHC や CD4 など宿主免疫分子の発現を抑制する。この Nef 蛋白質のミリスチン酸修飾は、ウイルスの病原性と深く関わることから、これを標的にした宿主応答はウイルス制御の有効な手段となる可能性が高い。このような着眼をもとに、申請者は、サル免疫不全ウイルス (SIV) に由来するミリスチン酸付加 Nef ペプチド特異的 T 細胞応答の存在とその機能の検証を行った。 まず、健常アカゲザル末梢血より、ミリスチン酸付加 Nef 5-mer ペプチド (C14nef5) を特異的に認識する T 細胞株の樹立に成功した。さらに、SIV 感染アカゲザル末梢血中において、ミリスチン酸付加 Nef ペプチドを特異的に認識する T 細胞集団が有意に増加することを見出した。これらの結果は、ウイルス感染により産生されたミリスチン酸付加ペプチド抗原に対して T 細胞応答が誘起されることを示している。C14nef5 特異的 T 細胞株は CD8 陽性であり、活性化に伴ってパーフォリンを産生することから典型的な細胞傷害性 T 細胞と考えられた。実際この T 細胞株は、C14nef5 抗原の存在下において、エイズウイルスの主要な宿主細胞である単球を特異的に認識し、これを排除する機能を有していた。 以上の結果は、ウイルス蛋白質のミリスチン酸修飾反応を宿主免疫系が鋭敏に感知し、特異的キラー T 細胞の活性化を介して、ウイルスの制御が成立することを示唆している。本研究は、1) ウイルスの病原性を規定する翻訳後修飾を標的とした宿主応答を発見したこと、2) 既知の蛋白質抗原、脂質抗原とは別個の新たな抗原レパートリーとしてリポペプチド抗原を同定したこと、以上の 2 点で重要である。			

(論文審査の結果の要旨)

MHC分子は、蛋白質断片であるペプチド抗原を結合しT細胞に抗原提示する。また最近の研究から、CD1分子は脂質抗原を結合しT細胞に抗原提示する新しいタイプの抗原提示分子として機能することが知られている。しかしながら、ウイルスは固有の脂質を産生しないため、CD1分子を介した免疫制御を受けないと考えられてきた。また多くの病原性ウイルスは遺伝子変異に基づくペプチド抗原のアミノ酸置換を行うことにより、MHC分子を介した免疫応答から逃避する機構を獲得してきた。このような考察をもとに、申請者は、ウイルス制御における新しい抗原提示システムが存在するのではないかと考え、エイズウイルスが産生するリポ蛋白質であるミリスチン酸付加Nef蛋白質に着目した研究を展開した。

サルエイズウイルスNef蛋白質は、翻訳後N末端のグリシン残基にミリスチン酸が付加され、膜にアンカーすることにより、その免疫抑制機能を発揮する。申請者は、脂質抗原を結合するCD1分子の構造を参考に、種々のミリスチン酸付加Nefペプチドをデザインし、その合成を行うとともに、それを特異的に認識するサルT細胞株の樹立を試みた。その結果、サルエイズウイルス(SIV)Nef蛋白質のN末端5残基からなるペプチドにミリスチン酸が付加されたリポペプチドを特異的に認識して活性化するT細胞株の樹立に成功した。このT細胞株の活性化にはミリスチン酸修飾が必須であり、これより長いアシル鎖あるいは短いアシル鎖を有する変異分子は、抗原活性が著しく低下した。また、ペプチドのアミノ酸部分を置換あるいは欠失した変異分子の活性を評価することにより、抗原提示分子との結合に重要なアミノ酸とT細胞認識に重要なアミノ酸を同定した。このT細胞株は細胞傷害性T細胞であり、抗原をパルスした単球を特異的に認識して排除した。さらにSIV感染アカゲザル末梢血中において、ミリスチン酸付加Nefペプチドに対するT細胞応答が誘起され、ウイルスの増幅を抑制することが示された。

以上の研究は、リポペプチドという新しいレパートリーのウイルス抗原がキラーT細胞の標的となることを明確に実証するとともに、エイズワクチンとしての可能性を提唱した点、独創的かつ重要である。

以上より、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

また、平成23年8月4日論文公聴会を開催し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日