

氏 名	こ ばやし まさ ゆき 小 林 正 行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2841 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	APOBEC3G Targets Specific Virus Species (抗レトロウイルス宿主因子 APOBEC3G の標的ウイルス特異性)

論文調査委員	(主 査) 教 授 小 柳 義 夫	教 授 速 水 正 憲	教 授 下 遠 野 邦 忠
--------	----------------------	-------------	---------------

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト APOBEC3G は近年同定された抗レトロウイルス宿主因子である。本分子はシチジン脱アミノ化酵素に保存されたアミノ酸配列を有し human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) の逆転写の際に作られるマイナス鎖 DNA に含まれるデオキシシチジンを脱アミノ化してデオキシウリジンに変換し、その結果プラス鎖 DNA にデオキシグアノシン(G)からデオキシアデノシン(A)への高突然変異 (hypermutation) を生じさせウイルス粒子の感染性を失わせる。一方 HIV-1 virion infectivity factor (Vif) は本分子を阻害することにより HIV-1 粒子に感染性を付与する。今回我々はヒト及びマウス APOBEC3G の HIV-1 及び単純レトロウイルスであるマウス白血病ウイルス (MLV) に対する抗ウイルス活性を詳細に検討した。従来報告通り、ヒト APOBEC3G は Vif の欠損した HIV-1 の感染性を著明に低下させるが、Vif の導入によりその感染性は回復する。一方マウス APOBEC3G は Vif の有無に関わりなく HIV-1 の感染性を阻害した。HIV-1 の DNA 配列を解析したところ、マウス APOBEC3G は野生型、Vif 欠損型共に多くの G から A への hypermutation を導入し、そのパターンはヒト APOBEC3G と異なっていた。以上よりマウス APOBEC3G は Vif の有無にかかわらず HIV-1 に G から A への hypermutation を導入することによりその感染性を阻害する。また変異導入パターンが異なることは標的 DNA 配列が異なることが示唆された。次に MLV に対する抗ウイルス活性を検討した。ヒト由来の細胞株において作製した MLV は共発現したヒト APOBEC3G により感染性を阻害されたが、マウス APOBEC3G は抗ウイルス活性を示さなかった。マウス由来細胞株にて作製した MLV においても同様の結果が得られたことより、マウス APOBEC3G が抗 MLV 活性を示さない理由として、種特異的な補因子の存在が否定された。MLV の遺伝子配列を調べた結果でも、ヒト APOBEC3G は MLV に G から A への hypermutation を認めるがマウス APOBEC3G による変異は認められなかった。そこでヒト及びマウス APOBEC3G の機能的相互作用を検討した。HIV-1 に関してはヒト APOBEC3G とマウス APOBEC3G との間にはお互いに抗ウイルス活性の相加効果が認められたが MLV に関しては相加効果が認められなかった。以上のことからマウス APOBEC3G は抗 MLV 活性を持たず、標的ウイルスの特異性があることが示された。ヒト APOBEC3G は HIV-1 において Vif の非存在化にウイルス粒子内に取り込まれることで抗ウイルス活性を示すことが報告されているため、我々はヒト及びマウス APOBEC3G の MLV ウイルス内への取り込みを検討した。ヒト APOBEC3G は MLV ウイルス粒子内へ効率的に取り込まれるが、マウス APOBEC3G は取り込まれないことを確認した。以上の結果よりヒト APOBEC3G は広範な抗レトロウイルス活性を示すが HIV-1 Vif により阻害される。一方マウス APOBEC3G は MLV 粒子内への取り込みが特異的に阻害されるため MLV に対する抗ウイルス活性を持たず、標的ウイルスの特異性が示された。以上の事実は APOBEC3G の標的ウイルス特異性と、ウイルス種特異的な回避機構の存在を示唆していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

抗 HIV-1 宿主因子として同定された APOBEC3G は、その他のレトロウイルスや B 型肝炎ウイルスに対しても抗ウイルス活性を有することが報告され、その自然免疫としての免疫学的重要性が明らかとなった。そこで、本研究はヒト APOBEC3G のマウスホモログであるマウス APOBEC3G の HIV-1 及びマウスレトロウイルス (MLV) に対する抗ウイルス活性を詳細に検討したものである。

まず、マウス APOBEC3G は Vif の有無にかかわらず、HIV-1 にデオキシグアノシンからデオキシアデノシンへの変異を導入することにより、その感染性を阻害することが示された。一方、MLV に関し検討したところ、ヒト APOBEC3G は抗 MLV 活性を示したが、マウス APOBEC3G には抗 MLV 活性が認められなかった。この機序としてマウス APOBEC3G は特異的に MLV 粒子内への取り込みが阻害されていることが示された。以上の事実は APOBEC3G の標的ウイルス特異性と、ウイルス種特異的な回避機構の存在を示唆していると考えられた。

本研究は、APOBEC3G による抗レトロウイルス感染性制御のメカニズムの解明に寄与し、自然免疫機構の新しい側面を明らかにしたことで意義がある。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位申請者は平成17年2月3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。