

氏 名	アブド アルキン 阿 不 都 艾 尔 肯
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3025 号
学位授与の日付	平 成 19 年 1 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	Murine leukemia virus escapes from murine APOBEC3 via two distinct novel mechanisms. (マウス白血病ウイルスがマウス APOBEC3 から逃避する 2 つのメカニズムに関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 柳 義 夫 教 授 下 遠 野 邦 忠 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

APOBEC3G (Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide like 3G) は、近年同定された宿主由来の抗 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 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、逆転写の際に、ウイルスマイナス鎖 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することにより、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、HIV-1 ウイルスの複製を阻害する。一方 HIV-1 virion infectivity factor (Vif) は、本分子と結合しユビキチンプロテアソーム系を用いてこれを分解することで、本分子のウイルス中への取り込みを阻害し、抗ウイルス活性を中和する。しかしながらシンプルレトロウイルスであるマウス白血病ウイルス (MLV) は Vif 様のタンパク質を持たないにもかかわらずマウス APOBEC3 (mA3) を発現する細胞内で複製することが可能である。今回我々は、MLV がマウス APOBEC3 から逃避する機序に関して検討した。まず、mA3 はウイルス様粒子 (VLPs) 中には取り込まれるが、ウイルス粒子中には取り込まれないことから、ウイルス RNA が mA3 をウイルス粒子中から排除すると考えた。ウイルス RNA の量を変えた実験や変異体を用いた実験は、この仮説を裏付けた。さらに、免疫沈降や GST 共沈実験より、mA3 は MLV Gag 蛋白に結合するが、ウイルス RNA の存在はこの結合を阻害することが示された。以上より、第一のメカニズムとして、ウイルス RNA が mA3 と Gag との結合を阻害することにより mA3 を MLV ウイルス粒子中から排除すると結論付けた。次に、ウイルス粒子中に mA3 の断片が存在することから、ウイルスプロテアーゼにより mA3 が切断されていると考えた。MLV pol の変異体および HIV-1 プロテアーゼインヒビターを用いた実験から、確かにプロテアーゼが粒子中の mA3 を切断し不活化することを示した。さらに予想される切断部位の変異体を用いて、これを確認した。以上より、第二のメカニズムとして、ウイルスプロテアーゼが粒子中の mA3 を切断し不活化すると結論付けた。MLV は、これら二つの新たなメカニズムを用いて mA3 の抗ウイルス活性を中和すると考えられた。これらの結果は、ウイルスは独自の機構を利用して宿主抗ウイルス因子 APOBEC から自らを守っている事を示唆しており、Vif 様のタンパク質を持たない他のウイルスもこれらのメカニズムを用いている可能性があると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

APOBEC3G (Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide like 3G) は、近年同定された宿主由来の抗 HIV-1 因子である。本分子はウイルス DNA に G から A への hypermutation を生じさせ、HIV-1 の複製を阻害する。一方 HIV-1 のコードする Vif 蛋白は、本分子と結合しユビキチンプロテアソーム系を用いてこれを分解することで、その抗ウイルス活性を中和する。しかしながら単純レトロウイルスであるマウス白血病ウイルス (MLV) は Vif 様の蛋白質を持たないにもかかわらずマウス APOBEC3 (mA3) を発現する細胞内で複製することが可能である。今回申請者は、MLV が mA3 から逃避する機序に関して検討し、二つの新たなメカニズムを発見した。第一に、ウイルス RNA が mA3 と Gag

との結合を阻害することにより mA3 を MLV ウイルス粒子中から排除する。第二に、ウイルスポテアーゼが粒子中の mA3 を切断し不活化する。この結果は、ウイルスは独自の機構を利用して APOBEC3 から自らを守っている事を示唆しており、Vif 様の蛋白質を持たない他のウイルスもこれらのメカニズムを用いている可能性があると考えられた。

本研究は、ウイルスが宿主抗ウイルス因子から自らを守る機構の解明に貢献し、抗ウイルス治療の発展に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値があるものと認める。なお、本学位申請者は平成18年11月2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。