

氏 名	北 山 裕 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3224 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 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 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Human Immunodeficiency Virus Type-1 Vpr Inhibits Axonal Outgrowth through Induction of Mitochondrial Dysfunction (ヒト免疫不全ウイルス 1 型 Vpr はミトコンドリア機能障害活性を介して神経細胞の軸索伸長を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 生 田 宏 一 教 授 秋 山 芳 展 教 授 横 出 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、中枢神経系組織に侵入し、神経細胞障害を引き起こすことが知られているが、神経細胞の成熟分化過程への影響については現在まで明らかになっていない。本研究では、HIV-1 に感染したマクロファージは、神経前駆細胞への成熟分化を抑制する因子を産生していること、そして、その中で HIV-1 のウイルスタンパクの一つであるウイルスタンパク R (viral protein R、Vpr) は、軸索伸長過程を抑制することにより、神経前駆細胞の成熟分化を抑制しうることを明らかにした。すなわち、組換え体 Vpr (recombinant Vpr、rVpr) を作製し、細胞外に添加したところ、Vpr は、Vpr 結合タンパク質のひとつであるアデニンヌクレオチド輸送体 (adenine nucleotide translocator、ANT) が局在するミトコンドリア分画に集積し、ミトコンドリアの膜電位の低下を引き起こし、その脱分極を誘導することを見出した。そして、アデノシン 3 リン酸 (adenosine 5'-triphosphate、ATP) 産生能低下が引き起こされ、その結果、神経細胞の神経突起内におけるミトコンドリアの輸送速度の低下を誘導することを明らかにした。この神経細胞のミトコンドリア機能異常は、アポトーシス誘導 Vpr 濃度の 50 分の 1 量でも誘導され、その結果、軸索伸長が抑制された。一方、この Vpr の ANT 結合部位と推定されている 73、77、80 番目のアルギニンをアラニンに置換した rVpr の変異体には、野生型 rVpr で誘導されたミトコンドリアの膜電位の低下、ならびに軸索伸長の抑制は見出せなかった。さらに、Vpr 誘導性ミトコンドリア機能障害は、ユビキノロン類似体であるユビキノロン-10 (Ubiquinone-10) 添加によって回復することもわかった。以上の結果より、HIV-1 感染マクロファージから放出される可溶性 Vpr は、ミトコンドリアの機能障害を介して神経細胞の成熟分化を抑制している主要な因子であることが示唆された。さらに、ユビキノロン-10 は、神経細胞形成保護作用を有することから、HIV-1 関連神経障害の改善に有効な治療薬となりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、中枢神経組織内においてはマクロファージに感染し神経細胞障害を誘導するが、この細胞の分化過程への影響は不明である。本論文では、HIV-1 感染マクロファージは、神経細胞分化抑制因子を産生すること、そしてその因子のひとつとして HIV-1 がコードする Vpr 蛋白がなりうることを同定した。すなわち、組換え Vpr 蛋白を神経前駆細胞に添加すると、Vpr はそのミトコンドリア分画に集積し、ミトコンドリア膜電位活性を低下させ、脱分極を誘導した。そして、この細胞の ATP 産生能は低下し、神経突起内におけるミトコンドリア輸送速度の低下が誘導され、その結果、分化過程が抑制された。一方、Vpr の 73、77、80 番目のアルギニンをアラニンに置換した変異体は、ミトコンドリアに集積したが、脱分極誘導能および分化抑制能はみられなかった。そして、この分化障害はミトコンドリア膜保護作用を有するユビキノロン-10 の添加により回復した。

以上の結果より、HIV-1 感染マクロファージから放出される Vpr 蛋白は、ミトコンドリア機能障害を介して神経細胞の分化を抑制する主要因子であること、また、ユビキノロン-10 は、その細胞ミトコンドリア保護作用から、HIV-1 関連神経障害

の改善に有効な治療薬となりうる可能性が示唆された。

以上の研究は、HIV-1 による中枢神経障害の病態解明に寄与するところが多い。

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、本学位授与申請者は、平成 20 年 2 月 6 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。