

京都大学	博士（医学）	氏 名	佐 藤 佳
論文題目	Modulation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity through incorporation of tetraspanin proteins (テトラスパニンタンパク質のウイルス粒子への取り込みによるH I V感染性の制御)		
(論文内容の要旨)			
後天性免疫不全症候群の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス（H I V）の複製過程には、様々な細胞性タンパク質が関与していることが知られている。本論文では、細胞性膜タンパク質である、C D 6 3をはじめとしたテトラスパニンファミリー分子に着目し、以下の解析を行った。 C D 6 3は、テトラスパニンファミリーに属する4回膜貫通の膜タンパク質である。申請者は、まず、C D 6 3分子がH I V粒子の出芽過程においてH I V粒子に取り込まれることを見出した。そこで、C D 6 3をH I V産生細胞に過剰発現させたところ、H I V粒子にC D 6 3が過剰に取り込まれること、そして、C D 6 3を過剰に取り込んだH I V粒子の感染性が有意に低下することを見出した。次に、細胞質膜上に優先的に発現するC D 6 3の変異体をH I V産生細胞に過剰発現させたところ、この変異体はH I V粒子に優先的に取り込まれ、H I Vの感染性はさらに低下することが判った。この結果から、H I V産生細胞の細胞質膜上に発現するC D 6 3がH I V粒子に取り込まれること、そして、H I V粒子に取り込まれたC D 6 3がその感染を抑制することが示唆された。 C D 6 3は膜タンパク質であることから、ウイルス粒子中に取り込まれたC D 6 3が、H I Vエンベロープタンパク質（E n v）を介した細胞侵入過程を抑制している可能性を疑い、以下の解析を行った。3種類のH I V（N L 4-3株、Ⅲ B株、J R-F L株）のE n v、および、水泡性口内炎ウイルスのエンベロープタンパク質（V S V-G）でシュードタイプしたウイルスを作製し、そのウイルス粒子中にC D 6 3分子を過剰に取り込ませることによる感染性への影響を評価した。その結果、ウイルス粒子に取り込まれたC D 6 3分子は、N L 4-3 E n v、Ⅲ B E n vでシュードタイプしたウイルスの感染性は抑制したが、J R-F L E n v、V S V-Gでシュードタイプしたウイルスの感染性は抑制しなかった。このことから、ウイルス粒子に取り込まれたC D 6 3によるウイルス感染抑制作用は、H I V株特異的、かつ、E n v特異的な作用であることが示唆された。さらに、その作用点は、H I Vの細胞侵入過程のうち、特にH I V粒子と感染細胞の膜融合過程であることが明らかとなった。 最後に、テトラスパニンファミリーに属する他の膜タンパク質（C D 9、C D 8 1、C D 8 2、C D 1 5 1、C D 2 3 1）についても同様の評価を行った。その結果、C D 6 3と同様、これらの膜タンパク質もH I V粒子に取り込まれ、H I Vの感染性を低下させる機能を有することが判った。興味深いことに、テトラスパニン分子と同様に4回膜貫通領域を有しているがこのファミリーに属していないL 6タンパク質は、H I V粒子に取り込まれるものの、その感染性には影響を与えないことが明らかとなった。 テトラスパニンファミリー分子は、細胞質膜上において相互作用し、マイクロドメイン（T E M）を形成することが知られている。また、H I Vは、T E Mを出芽の足場として利用していることも報告されている。以上のことから、T E Mを構成するテトラスパニンファミリー分子は、H I V粒子に取り込まれることにより、その感染性を協調的に制御していることが明らかとなった。			

以上の研究結果から、テトラスパニンファミリー分子が、ウイルス粒子に取り込まれてその感染性を協調的に制御するというユニークな機能を有していることが初めて明らかとなった。
（論文審査の結果の要旨） 本論文は、宿主膜タンパク質であるテトラスパニンタンパク質が、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のウイルス粒子上に取り込まれること、そしてそのウイルス粒子の感染性を制御しうことを初めて証明したものである。ウイルス粒子に取り込まれたテトラスパニンタンパク質は、HIVエンベロープタンパク質を介した膜融合過程を阻害することが、本論文により明らかとなった。その作用機序は非常にユニークであり、また、テトラスパニンファミリーに属するすべてのタンパク質（C D 9、C D 8 1、C D 8 2、C D 1 5 1、C D 2 3 1）に共通して見られる活性であることは興味深い。 以上の研究は、HIVの複製過程における宿主膜タンパク質の機能の解明に貢献し、HIV複製メカニズムの解明、および、新たな抗HIV薬の開発に寄与するところが大きい。 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22年2月16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。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降