

ハッサン ラニヤ氏の学位論文審査の要旨

論文題目

HIV-1 Nef-induced activation of the Src kinase Hck and its altered trafficking to the Golgi apparatus affecting the protein glycosylation process

(HIV-1 Nefによる Src kinase Hck の活性化とゴルジ体での局在がタンパク質の糖鎖付加過程に影響を及ぼす)

HIV-1 の Nef 蛋白は Src tyrosine kinase である Hck を活性化し、免疫不全進行を促進するが、その分子基盤は十分解明されていない。Nef が Hck と相互作用することによっておこる M-CSF 機能の抑制は、そのレセプターである Fms の糖鎖付加、および細胞内 trafficking の抑制によって起こることが報告されている。申請者は、この Nef の新しい機能の分子メカニズムを明らかにするために、Hck の活性化とゴルジ体への trafficking に関して詳細な検討を加えた。Nef の異なる配列や変異体を用いた研究で、Nef-Hck の親和性が Hck の活性化、Hck のゴルジ体への局在及び Fms の成熟停止と関連することが示された。Nef-Hck の結合阻害剤である 2c を用いた検索で、活性化された Hck のゴルジ体での局在が Fms の成熟停止の原因であることが明確に示された。すなわち、2c は、活性化された Hck の Nef によるゴルジ体局在を阻止することにより、Fms の成熟停止を阻止したが、Hck-P2A kinase の活性には影響がなかった。これらから、Hck の活性化とゴルジ体への局在の両方の制御が、Nef による Fms 成熟停止の原因であることが明らかとなった。これらの結果は、ゴルジ体に存在する Src kinase がゴルジ体の機能を制御しているという最新の概念と、Nef の病原性の関連を証明するものである。

審査では、ゴルジ体における Hck の役割と標的蛋白について、HIV-1 のエンベロップ糖タンパクに与える Nef の影響について、単球/マクロファージを用いても同様の効果が得られるかどうか、2c の Nef 機能抑制メカニズムや毒性について、2c による MHC class-I のダウンモジュレーションの部分的抑制における Hck の関与、動物モデルによる Nef の病原性との関連など様々な質問があったが、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。本研究は、HIV-1 Nef による Hck の活性化とゴルジ体への局在が、ゴルジ体の機能異常を起こすという Nef の病原性について、新たな知見を与えるものとして高く評価された。

審査委員長 病態制御学担当教授

松下修三

審査結果

学位申請者名:ハッサン ラニヤ氏

専攻分野:予防開発学

学位論文題名:HIV-1 Nef-induced activation of the Src kinase Hck and its altered trafficking to the Golgi apparatus affecting the protein glycosylation process

(HIV-1 Nef による Src kinase Hck の活性化とゴルジ体での局在がタンパク質の糖鎖付加過程に影響を及ぼす)

指導:岡田 誠治 教授

判定結果:

可 不可

不可の場合:本学位論文名での再審査

可 不可

平成22年 2月 3日

審査委員長 病態制御学担当教授

松下修三 印

審査委員 感染免疫内科学担当教授

滝沢 裕 印

審査委員 ウイルス制御学担当教授

滝 雅文 印

審査委員 感染防御学担当准教授

前田 洋助 印