

畑田 万紀子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

強力な抗 HIV-1V3 抗体からの逃避過程で挿入される V2 領域の糖鎖が
保存されるメカニズム

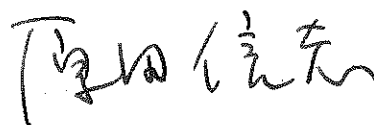
(Mechanism of maintaining a N-linked glycosylation site in V2 region under
pressure of a potent anti-V3 neutralizing antibody in vitro)

HIV-1 の中和抗体逃避ウイルスの発生はエイズの病態と治療を考える上で重要である。ウイルス変異によるこの逃避現象の機構を解明するため、試験管内で中和抗体逃避ウイルスの誘導実験を行った。R5 HIV-1 である Bal 株と抗 V3 抗体である KD-247 を用いて、漸増する抗体存在下で Bal 株の PM1/CCR5 細胞への感染を繰り返すことにより KD-247 耐性ウイルスを得た。抗体が高濃度になると V3 に変異のある HIV-1 が増殖し、さらに高濃度では V3 の変異に加え V2 領域に糖鎖付加部位(PNGS)の挿入変異のある逃避ウイルスが認められた。Env 組換えウイルスを用いた解析では、V2 の PNGS 挿入の単独の変異では V3 抗体に対する中和抵抗性は示さなかったが、ウイルスの増殖が低下した。V3 部位の単独変異では中和抗体抵抗性と共に、ウイルスの増殖も低下した。興味あることに V3 変異と V2 の PNGS 挿入変異が共存すると中和抗体に対する抵抗性がさらに高まるとともに、そのウイルスの増殖が変異のない野生株 HIV-1 の増殖と同じ程度となった。申請者は、これらの実験結果から、生体内でも Env 領域の変異が蓄積されることで HIV-1 の複製能と中和耐性がバランスをとりながら感染を継続しているであろうと結論づけた。

審査では、1) HIV-1 の感染価測定で増殖が低下する事とは何を見ているのか、この測定系の意義、2) 変異 Env と抗体の結合能は、3) Env 変異によるウイルス複製の低下をどう説明するか、4) 複製抑制はウイルス life cycle のどの点を見ているのか、5) KD-247 の半減期が長い理由など数々の質問がなされたが、申請者からは概ね適切な回答を得た。

本研究は HIV-1 の中和抗体から逃避する機構を、生体内におけるウイルスの持続的存在の観点から明らかにしたものであり、学位授与に価するものであると判定した。

審査委員長 感染防御学担当教授



審査結果

学位申請者名：畑田 万紀子

専攻分野：病態制御学

学位論文題名：

強力な抗 HIV-1V3 抗体からの逃避過程で挿入される V2 領域の糖鎖が
保存されるメカニズム

(Mechanism of maintaining a N-linked glycosylation site in V2 region under
pressure of a potent anti-V3 neutralizing antibody in vitro)

指導： 松下 修三 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 8 日

審査委員長 感染防御学担当教授

原田信夫

審査委員 免疫学担当教授

阪口董雄

審査委員 予防開発学担当教授

岡田誠治

審査委員 ウイルス制御学担当准教授

上野貴将