

学位論文抄録

HIV の増殖能、プロテアーゼ二量体化、及びプロテアーゼ
阻害剤耐性獲得に関与する HIV-Gag 領域変異の解析

(Role of Mutations within the Gag Protein of HIV in Its Replication Fitness,
Protease Dimerization and Acquisition of Resistance to Protease Inhibitors)

青木 学

指導教員

満屋 裕明 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

学位論文抄録

[目的]

HIV-1 はプロテアーゼ内部にアミノ酸変異を起こしてプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor: PI) に対する耐性を獲得するが、しばしばそうした耐性獲得に伴ってウイルスの増殖能が低下する。しかし一方で、HIV-1 は Gag 領域の cleavage site (s) および non-cleavage site (s) にもアミノ酸変異を起こして低下した増殖能を修復・代償することが知られている。本研究では、それらの Gag 変異のある一部が PIs に対する耐性獲得に与える影響について解析した。

[方法]

試験管内で 33 週に亘って誘導した amprenavir (APV) 高度耐性 HIV-1 変異体 (HIV_{APVp33}) の Gag およびプロテアーゼ領域の塩基配列を解析した。同定した変異を導入した感染性組換え HIV-1 クローンを作製しウイルス複製能などを評価した。またそれらのクローンを用いて 5 つの PIs [saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), APV] に対する耐性を試験管内で誘導した。

[結果]

HIV_{APVp33} ではプロテアーゼ領域に 6 個の APV 耐性関連変異が検出されたが、同時に Gag 領域に cleavage site 変異を 1 個 (L449F) と non-cleavage site 変異を 5 個 (E12K, L75R, H219Q, V390D, R409K) 認めた。APV 耐性関連変異をプロテアーゼ領域に有するが Gag 領域は wild-type である組換え (r) HIV-1 クローン (rHIV_{APVp33pro}^{WTgag}) を作製し、このクローンに上記の 6 個の Gag 変異を付加すると (rHIV_{APVp33pro}^{12/75/219/390/409/449gag})、この新しいクローンが増殖能は著しく亢進した。また 5 個の non-cleavage site 変異を野生株 (HIV_{WT}) に導入した HIV-1 クローン (rHIV_{WTpro}^{12/75/219/390/409gag}) は、HIV_{WT} と比較して早期に APV 耐性を獲得した。一方で rHIV_{WTpro}^{12/75/219/390/409gag} の SQV および IDV に対する耐性獲得の速度は HIV_{WT} と同程度、RTV と NFV に比較して遅延した。更に NFV 耐性関連変異である D30N や N88S をプロテアーゼ領域に導入した HIV-1 クローン (rHIV_{D30Npro}^{WTgag} および rHIV_{N88Spro}^{WTgag}) では APV 感受性が增大していた。

[結論・考察]

ここで得られたデータは、PI の曝露によって起こる Gag 領域の変異のあるものは PI 耐性獲得に伴う増殖能の低下を改善するだけでなく、HIV-1 の PI に対する耐性獲得に大きく関与することを示唆している。また rHIV_{WTpro}^{12/75/219/390/409gag} の NFV 耐性獲得が HIV_{WT} と比較して有意に遅延し、rHIV_{D30Npro}^{WTgag} および rHIV_{N88Spro}^{WTgag} の APV 感受性が增大したことは、APV と NFV による治療レジメンが良好な抗ウイルス効果を発揮する可能性があることを示唆した。