

青木 学 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

HIV-1 はウイルスプロテアーゼ (PR) にアミノ酸置換を起こしプロテアーゼ阻害剤 (PI) に対する耐性を獲得するが、耐性変異はしばしば酵素活性の減弱を伴い、これによってウイルスの増殖能が低下する。一方、HIV-1 は基質である Gag 領域にもアミノ酸置換を起こし、酵素活性の減弱を代償する。申請者は、PI の一つである amprenavir (APV) 高度耐性 HIV-1 変異株を *in vitro* で誘導し、PR 領域に 6 個、Gag 領域に 6 個のアミノ酸置換を同定した。APV 耐性変異を有する組換え HIV-1 クローンに Gag 変異を導入すると HIV-1 の増殖能が改善した。一方、Gag 変異のみを有する HIV-1 では、APV に対する耐性の獲得が促進されたが、別の PI である nelfinavir (NFV) に対しては遅延した。これらは、PI の曝露によって起こる Gag 領域の変異が、耐性獲得に伴う増殖能の低下を改善するだけでなく、耐性獲得を促進することを示す。また NFV 耐性関連変異が APV に対する感受性を増大させることから、APV と NFV の併用療法の可能性が示唆された。

PI の 1 つである tipranavir (TPV) は、他剤に耐性を獲得した変異株にも有効で、PR の二量体化を阻害すると報告されている。申請者は、11 種類の多剤耐性臨床分離株を混合して TPV 耐性を誘導し、PR に I54V と V82T の 2 つの変異を同定した。また、多剤耐性臨床分離株、HIV_B と HIV_C も TPV 高度耐性となった。TPV は I54V と V82T を PR に導入したクローンの二量体化を阻止したが、HIV_B が最初から有していた L33I および HIV_C で蓄積した L24M を導入すると TPV の二量体阻止活性は失われた。I54V と V82T は TPV の PR 活性阻止能の喪失、L24M と L33I は二量体化阻止能の喪失に関連していると考えられた。

審査では、Gag 領域の変異が PI 耐性変異の出現に先行する理由、Gag の cleavage site に変異が入った場合でもウイルスがよく増殖できる理由、耐性ウイルスを混合して用いた理論的根拠、増殖能の比較に用いた細胞株の違い、PR や Gag 領域のポリモルフィズムと耐性獲得の関連など、様々な質疑応答がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、PI 耐性獲得のプロセスを詳細に明らかにした初めての報告であり、PR の酵素活性阻害と二量体化阻止の二つのメカニズムに対する耐性獲得を明らかにした、学位授与に値する優れた研究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：青木 学

専攻分野：血液内科学

学位論文題名：

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關与する 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)

指 導： 満屋 裕明 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21年 11月18日

審 査 委 員 長 病態制御学担当教授

松下修三 印

審 査 委 員 感染防御学担当教授

原田信幸 印

審 査 委 員 ウイルス制御学担当教授

梶口雅文 印

審 査 委 員 予防開発学担当教授

岡田誠治 印