

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 11449 号
------	---------------

氏 名 中島 雅晶

論文題目

抗 HIV 薬開発に繋がるウイルスおよび宿主タンパク質に関する構造学的研究
(Structural study of virus and host proteins toward anti-HIV drug development)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	渡邊 信久
委員	名古屋大学	教授	廣明 秀一
委員	名古屋大学	教授	飯島 信司
委員	名古屋大学	准教授	鈴木 淳巨
委員	名古屋大学	准教授	杉本 泰伸

論文審査の結果の要旨

中島雅晶君提出の論文「抗 HIV 薬開発に繋がるウイルスおよび宿主タンパク質に関する構造学的研究」は、後天性免疫不全症候群(エイズ)を引き起こす主要原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) に関して、ウイルスの感染から増殖・成熟に至る経路のうち、成熟に係るプロテアーゼ (PR) の薬剤耐性メカニズムと、ヒトが保有する抗HIV因子APOBEC3 (A3) ファミリー (逆転写過程を阻害する) のうちHIV-1 Vif感受性のA3FおよびA3HのVifとの相互作用に関する構造学的研究を行い、A3とVifの相互作用部位の特徴を解明した。各章の概要は以下の通りである。

第1章では、序論として、抗HIV治療の歴史と今後の課題をまとめて述べている。

第2章では、HIV-1プロテアーゼ(PR)のダルナビル (DRV) 耐性獲得メカニズムに関する研究として、薬剤耐性HIV-1PRに関するX線結晶構造解析と分子動力学による計算シミュレーションを行い、HIV-1 PRのDRV耐性獲得にPRの活性中心上部のフリップの構造変化が大きく寄与していることを明らかにしている。

第3章では、A3とHIV-1 Vifの相互作用に関する構造学的研究として、Vif感受性A3のうち、A3FとA3HについてVifとの相互作用部位を明らかにする研究を行った結果を詳述している。A3Fに関しては結晶構造解析とその構造に基づく詳細な変異実験を行い、競合する研究者らが提唱していたVif結合部位が大きすぎることを明らかにした。A3Hに関しては、A3Fの構造を利用してホモロジーモデリングを行い、それに基づく変異実験によってVif結合領域を特定した。またVifに関しても同様な解析を行い、それぞれのA3結合領域を特定した。A3ファミリーの別のA3とVifで、それぞれ異なる結合位置を使っていることを示す重要な知見である。

第4章では、こうしたことをまとめて、本研究の結論を与えている。

以上のように本論文では、Vif感受性のAPOBEC3ファミリーの一つ A3Fの結晶構造解析に成功し、その情報を活かして、A3F、A3HおよびVifの分子表面の多数の残基の変異実験を行い、これまで知られていなかったA3とVifの結合領域を詳細に明らかとした。従来知られていたA3Cの結合領域の情報と合わせて、ヒトとHIV-1がそれぞれの生存を掛けてどのように共進化して来たかを物語るものとして非常に興味深い。これらの研究によって得られた結果は、HIV-1のVifによる防御タンパク質A3の分解を妨げる新規抗HIV-1薬の開発への応用を実現するためにも重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である中島雅晶君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。