

## ノボーン チュティウイトウンチャイ氏の学位論文審査の要旨

論文題目

**A small molecule compound that reduces  
Nef-mediated enhancement of HIV-1 infectivity  
(Nef の HIV-1 感染性増強効果を減弱する低分子化合物)**

ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)のアクセサリ-蛋白質 Nefは、HIV-1 感染において重要な病原性因子と考えられているが、その病原機序は十分に解明されていない。本研究は、Nefを標的とする小分子化合物(2c)が、Nefによる HIV-1 感染増強効果を阻害するかどうかを検討し、その機序を明らかにする目的で行われた。

申請者は、HIV-1 の感染力に対する 2c の効果を調べるために、HIV-1 全遺伝子を含むプラスミドを 293 細胞に導入し、2c の存在下または非存在下でウイルスを作製した。TZM-bl 細胞を標的として、作製したウイルスの感染力を比較したところ、2c 存在下に作製したウイルスは有意に低い感染力を示した。一方、Nef 遺伝子欠損ウイルスでは、このような阻害効果は認められなかった。次に、この阻害効果が、2c と Nef の直接的な結合によるものかを、Nef-GST 融合蛋白質を用いた生化学的手法で検討した。Nef は宿主チロシンキナーゼ Hck と直接結合する事が知られているが、Nef と 2c を先に反応させると、Nef と Hck の結合が強く阻害され、2c が Nef と直接結合する事が示唆された。さらに、複数の標的細胞を用いて、Nef の HIV-1 複製に対する効果を検討した。T 細胞株 Jurkat においては、野生型ウイルスと Nef 欠損ウイルスは同等に増殖し、2c の阻害効果は認められなかった。一方、グリオーマ由来 U87MG 細胞および末梢血単球由来マクロファージにおいては、Nef 欠損ウイルスは、野生型ウイルスに比較して極端に増殖効率が弱く、2c は野生型のウイルスに対してのみ、増殖抑制効果を示した。以上の実験から、2c は Nef に特異的に結合することにより野生型ウイルスの感染力および増殖力を減弱させる事が明らかとなった。

審査では、1)実験に用いた 2c の濃度と毒性に関して、2)2c の特異性に関して、3)2c 耐性ウイルスの誘導に関して、4)標的細胞として primary CD4<sup>+</sup>T 細胞を用いなかった理由に関して、5)Nef の多様性と 2c の交差反応性に関して、6)Nef の HIV-1 感染性増強効果に関わる宿主因子に関してなど、様々な質疑がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、Nefを標的とする小分子化合物(2c)を用いて、Nefによる HIV-1 感染性増強効果の分子機序解明を試みたものであり、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 エイズ学 II 担当教授

松下 修三