

# 審査の結果の要旨

氏名 引地 優太

本論文は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) がコードするエンベロープタンパク質 (Env) の機能構造の理解を目的とし、HIV-1 侵入阻害剤耐性変異を同定して、Env 機能構造に関する新たな知見を得たものである。

本研究では、*in vitro* 耐性誘導法により、受容体と相互作用する HIV-1 侵入阻害剤 (CXCR4 阻害剤) および Env と相互作用する HIV-1 侵入阻害剤 (トリテルペン誘導体) に対する耐性株を誘導し、その耐性株 Env の機能構造解析等を行った。

CXCR4 阻害剤耐性 HIV-1 株 Env の機能構造解析では、選択変異が多く蓄積していた Env gp120 V3 領域に着目し、gp120 V3 変異が主要耐性変異であることを示した。さらに、gp120 V3 変異は V3 自身の構造的ゆらぎを増大させること、コレセプター結合のために露出・形成される領域を認識する中和抗体への感受性を増加させることを示した。本解析結果は、CXCR4 阻害剤耐性株で認められる gp120 V3 変異が、gp120 V3 領域自身の構造ゆらぎまたは Env 高次構造変化に影響を及ぼし、CXCR4 との相互作用機能に重要な役割を担うことを示唆している。

トリテルペン誘導体耐性 HIV-1 株 Env の機能構造解析では、2 種類のウイルス株および 4 種類のトリテルペン誘導体を用いて、耐性誘導実験を行い、選択変異の多くが、Env gp120-gp41 境界面近傍の gp41 細胞外ドメインに選択されることを示した。選択株の感染性クローンを用いた解析により、これら gp41 細胞外ドメイン変異が主要耐性変異であることを示した。また、トリテルペン誘導体耐性株では、ウイルス複製能が低下しており、一部の耐性株はトリテルペン誘導体依存的な複製を示した。また、耐性株では、CD4 結合前の Env 構造を認識する Env 標的化合物または中和抗体への感受性が増加した。さらに、多くの耐性株では、コレセプター阻害剤への感受性が変化することを示した。本解析により、細胞侵入過程における Env 高次構造変化に、gp41 細胞外ドメイン構造が重要な役割を担うことが示された。

以上、本論文は、HIV-1 Env gp120 V3 領域または gp41 細胞外ドメイン構造が、細胞侵入過程における Env 高次構造変化に重要な役割を担うことを示している。また、特定の選択圧からの逃避において、中和抗体または別の侵入阻害剤への感受性が増加する結果が得られたことから、多様性の高い Env において、回避の限界または制約が存在することが示唆された。

本研究は、これまでに十分に理解されていなかった HIV-1 Env 機能構造の必要条件の一端を解明したものであり、今後の発展が期待される。

なお、CXCR4 阻害剤耐性株 Env の機能構造解析に関して発表した学術英文論文については、横山勝博士、竹村太地郎博士、藤野真之博士、熊倉成博士、前田洋助博士、山本直樹博士、佐藤裕徳博士、俣野哲朗博士および村上努博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1,330 字