

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏 名 シャロット ロウェラ リブナオ

ヒト免疫不全ウイルスは後天性免疫不全症候群（HIV またはエイズと呼ばれる）を引き起こすウイルスとして知られている。本研究では日本で最も感染が広がっている 1 型ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）に対する新たな治療薬を開発することを目指して、HIV-1 の Gag タンパク質と宿主因子 Tsg101 との相互作用を標的とする薬剤のスクリーニングを行ったものである。

HIV-1 では、Gag タンパク質の p6 領域内に存在する PTAP モチーフと後期エンドソーム分子群 (ESCRT) の一つである Tsg101 が結合して Gag 前駆体が輸送されウイルス粒子が出芽する。PTAP モチーフに変異を導入する、あるいは Tsg101 発現をノックダウンするとウイルス粒子の放出は阻害される。本研究は、現行のエイズ治療である多剤併用療法とは異なる作用点を有する、Tsg101 と Gag p6 との相互作用を標的とする新規阻害剤候補を同定することを目的とした。最初に、Tsg101 と Gag p6 の結合を定量できる酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) binding 法 (一次評価) を構築し、構造多様性を考慮した 9600 個の低分子化合物を含む東京大学コア化合物ライブラリーから、Tsg101 と Gag p6 の結合を阻害する化合物 11 個を取得した。WST 法による細胞毒性測定法 (二次評価) および p24ELISA 法による抗ウイルス活性測定法 (3 次評価) によって、HIV-1 NL432 株に対して強い抗ウイルス活性を示す 2 個のヒット化合物 (HSM9 および HSP10) の同定に成功した。続いて、ヒット化合物の作用機構の解明を行った。化合物を結合させたセファローズビーズを用いた結合実験により、両化合物は Tsg101 ではなく、Gag p6 に特異的に結合することが明らかとなった。そこで、Gag p6 と化合物のドッキングシュミレーション解析を行ったところ、HSM10 は PTAP モチーフに、HSM9 は Gag p6 の 5 つのサイトに結合する可能性が示された。さらに、これらの化合物を細胞に添加するとウイルス様粒子の出芽が減少した。以上の結果から、これらの化合物は Gag p6 に結合し、Gag p6 と Tsg101 との結合を抑制し、粒子放出を阻害する可能性が示された。本研究により Tsg101

と Gag p6 の相互作用が新規 HIV 薬の標的になることが明らかとなった。

以上、本研究は HIV-1 ウイルスの新たな治療薬の開発を行ったもので、見出された作用点および化合物は治療薬開発のために有望なものである。また、この薬剤はその作用機作から、その他の病原性ウイルスへの展開も期待され、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。