

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 シャロット ロウエラ 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。