

論文審査の結果の要旨

氏名 多田卓哉

本論文はヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) ゲノム核移行に於ける LEDGF/p75 の役割について述べられており、各章は序論、材料と方法、結果、考察、展望で構成されている。本文では、ヒト LEDGF/p75 トランスジェニックマウス (Tg) の作製及び、LEDGF/p75 の HIV-1 感染における役割に関する詳細な解析が展開されている。

「序論」において、マウスでは宿主間障壁となる宿主因子が存在しているため HIV-1 は感染しないことが述べられている。そしてその候補因子である LEDGF/p75 の機能について現在までの知見が説明されており、ヒト・マウス LEDGF/p75 の HIV-1 に対する機能差を解析することが重要な課題であると認識される。「材料と方法」では、LEDGF/p75 の HIV-1 に対する機能差の評価方法、ヒト LEDGF/p75 Tg の作製方法、HIV-1 感染効率の評価方法について詳細に解説されている。「結果」では、ヒト・マウス LEDGF/p75 を発現した細胞における HIV-1 感染効率の検証結果が述べられている。興味深いことに、マウス LEDGF/p75 発現細胞ではヒト LEDGF/p75 発現細胞と比較してその感染効率が低下することが明らかにされている。この発見は今後、HIV-1 感受性マウスの作製を考える上で非常に重要な知見である。さらに、LEDGF/p75 が宿主間障壁となっている可能性を検討するため、ヒト LEDGF/p75 を発現する Tg を作製したことが述べられている。また、ヒト LEDGF/p75 Tg マウス胚繊維芽細胞 (MEF) における GFP 標識 HIV-1 インテグラーゼ (GFP-IN) の細胞内分布について、詳細な解析方法及び、検証結果が述べられている。その結果、Tg MEF では GFP-IN の核局在効率が上昇していることを明らかにしている。このように、ヒト LEDGF/p75 の過剰発現により、マウス細胞における GFP-IN の核局在効率が上昇したことが明らかにされており、LEDGF/p75 の機能を考える上で重要な発見である。最後に、Tg MEF における HIV-1 感染効率を VSV-G/HIV シュードタイプウイルスを用いて評価したことが述べられており、Tg MEF では野生型 MEF に比べ感染効率が上昇することが明らかにされている。以上のことから、LEDGF/p75 はマウスに対する HIV-1 感染の宿主間障壁の一つであ

り、ヒト LEDGF/p75 では HIV-1 の感染効率が高くなる可能性が示唆されることが述べられている。ヒト LEDGF/p75 が HIV-1 感染において重要であることを示唆したことは、より完全に近い HIV-1 感受性マウスを作製する上で意義深いものである。「考察」では、マウス LEDGF/p75 の HIV-1 感染に関する機能の低下は、HIV-IN とマウス LEDGF/p75 の結合親和性の低下による可能性が高く、その原因として、高次構造を形成した際の IN との結合親和性が低い可能性が示唆されている。最後に「展望」では、今回作製したヒト LEDGF/p75 Tg は他の HIV-1 感受性マウスと交配させることで、HIV-1 感染の前期、後期過程を統括したマウスが得られる可能性が述べられている。本研究では実験動物学的な実験に加え、生化学的実験によっても結果が精査され実証されている点が評価される。

なお、本論文は岩倉洋一郎、徳永研三、角木基彦、劉陽との共同研究であるが、全ての実験及び解析が論文提出者によって遂行されており、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（理学）の学位を授与できると認める。