



**エイズウイルスの感染能力を消失させ破壊する酵素を
GANP 分子がウイルスの中核へ運び込むことを発見
—GANP と APOBEC3G はウイルス粒子内で暴れ回る—**

熊本大学大学院生命科学研究部の阪口薫雄教授の研究グループは、同グループが2000年に発見したGANP分子(※1)が、CD4陽性ヘルパーT細胞(※2)内で増加しHIV-1ウイルス内に感染能力を消失させる分子であるシチジン脱アミノ化酵素のAPOBEC3G(※3)を送り込むことを発見しました。

ヒトではシチジン脱アミノ化酵素AID/APOBECファミリー(※4)は11種類存在します。そのうちAPOBEC3GはエイズHIV-1ウイルスの遺伝子そのものに多く変異を導入することでウイルスの感染能力を消失させる分子として知られていましたが、効率よくHIVウイルス内に送り込むことは困難でした。また、私たちが発見したGANP分子は、CD4陽性ヘルパーT細胞における機能の報告はこれまでありませんでしたが、今回の研究により、CD4陽性ヘルパーT細胞の活性化によってGANP分子が増加し、APOBEC3Gをウイルス粒子のコアと呼ばれる中核まで運び込むことが出来ることを確認しました。

つまり、ウイルスの感染能力を消失させる分子を効率よくHIVウイルスへ送り込むことができるようになったことで、HIVウイルスを破壊し、感染を阻止することができることを明らかにしました。

本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部感染免疫学講座免疫学分野の前田和彦助教、Sarah Ameen Almofty大学院生(サウジアラビア王国国費留学生)、阪口薫雄教授らのグループによって、熊本大学グローバルCOE「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」、文部科学省「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム」文部科学省の科学研究費補助金の支援を受けて行われたものです。その成果は科学雑誌「米国免疫学会誌(The Journal of Immunology)」2013年12月15日(日本時間2013年12月16日)号【日本時間12月16日0:00解禁】に掲載されます。

(概要説明)

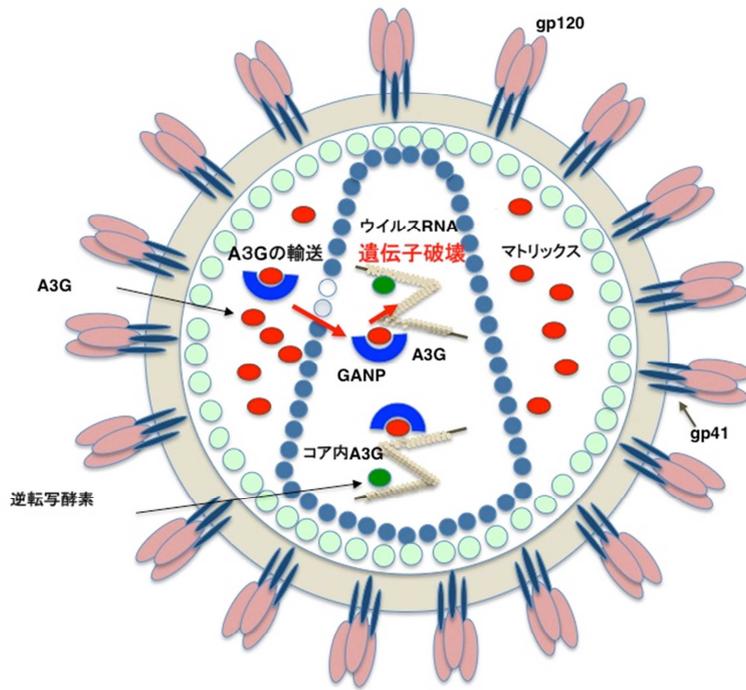
- ◆ Germinal center associated nuclear protein (GANP)分子は、Tヘルパー細胞内の活性化で著しく増加する
- ◆ GANP はシチジン脱アミノ化酵素 APOBEC3G と結合して HIV-1 ウイルス粒子内に入る
- ◆ GANP によって APOBEC3G による HIV-1 ウイルスの遺伝子に変異を導入し、その感染能力を抑制する
- ◆ 生体内で不活性化したウイルスを作り出すことができ、「生体内ワクチンの誘導」という新しい治療技術によるエイズ治療が期待される

(説明)

HIV-1 ウイルスは後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因となるウイルスです。免疫細胞である CD4 陽性ヘルパーT細胞に侵入して慢性の経過を経てヘルパーT細胞を破壊し、免疫不全を引き起こします。エイズの完全な治療を目指す際に困難な点は、HIV-1 ウイルスは感染したヘルパーT細胞内で変異し薬剤耐性を獲得することです。このことから、治療薬の継続した開発が必要です。

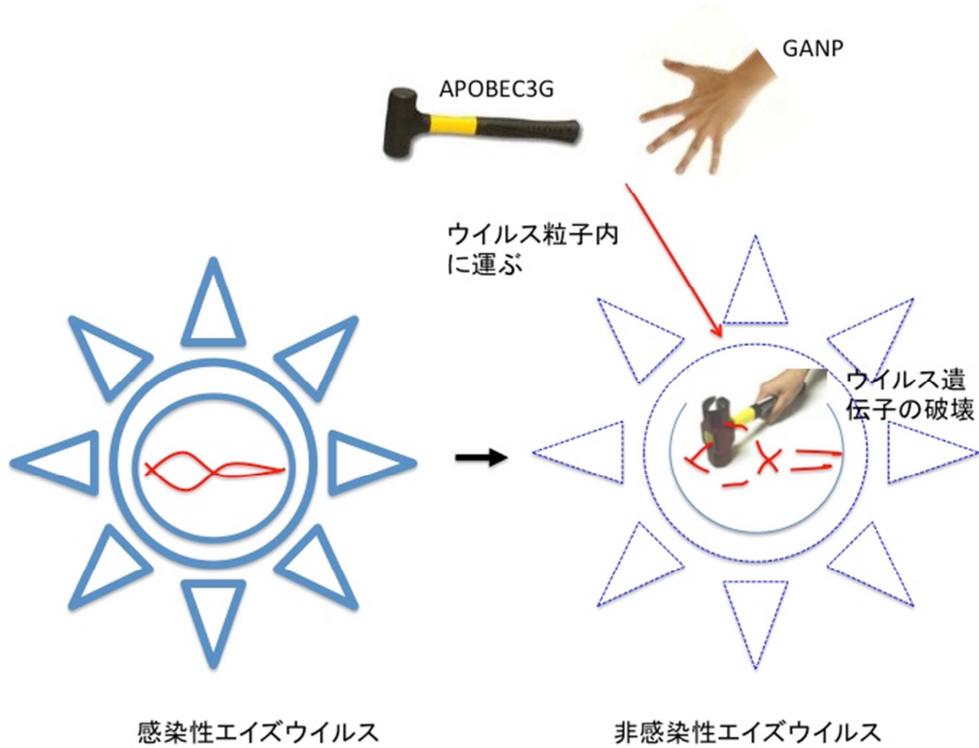
最近、生体にはこのような難治性の HIV-1 ウイルスに対して抵抗することの出来る自然治癒能力が有ると考えられるようになりました。遺伝子を直接変異させる APOBEC3G シチジン脱アミノ化酵素は HIV ウイルスの遺伝子破壊を引き起こすことで感染能力を喪失させる防御因子であることが明らかにされました。

今回の私たちの成果は、GANP 分子が APOBEC3G とともにウイルス粒子内に入り込んで暴れ回る機能を持ち、結果として感染能力を抑制することを示したものです。米国免疫学会誌の編集部はこの論文の意義をいち早く広報するために「GANP and APOBEC3G Gang Up on HIV」という表題をつけて特別紹介欄で紹介しました。この現象はエイズ感染をしても、生体内で不活性化したウイルスを作り出すことが出来ることを示したもので、エイズ感染後も継続して免疫機能を高め、ウイルス変異に備えることを可能とする「生体内ワクチンの誘導」という新しい治療技術によるエイズ治療が期待されます。



説明図

CD4 ヘルパーT細胞にHIV-1ウイルス感染したあと、ウイルス遺伝子が逆転写される際にAPOBEC3GがGANPとともに既に存在し、直接、激しい遺伝子変異を加えることができる。あらかじめAPOBEC3GはGANPによってウイルスコア内に送り込まれている。



(用語説明)

※1 CD4 陽性ヘルパーT 細胞

…白血球の一種で HIV-1 が感染する感染細胞。

※2 GANP 分子

…リンパ節内の胚中心と呼ばれる増殖が活発な領域で発現上昇する分子として 2000 年に熊本大学の当研究グループで発見された。

※3 APOBEC3G

…HIV-1 の遺伝情報に直接変異を誘導する生体のタンパク質。

※4 シチジン脱アミノ化酵素 AID/APOBEC ファミリー

…ヒトの進化で種類の増加した遺伝子変異誘導酵素。

※5 生体内ワクチンの誘導

…生体内ワクチンは、感染して変異していくウイルスを次から次へと不活性化させ、その不活性化ウイルスを一種のワクチンとして生体内で免疫応答を誘導するというもの。病原性のあるウイルスに感染されても、生体内ワクチンにより生体内で病原性ウイルスに対する迅速な変異導入機構を作動できれば感染細胞を排除していくことが可能となると考えられる。

(論文名)

GANP Interacts with APOBEC3G and Facilitates Its Encapsidation into the Virions To Reduce HIV-1 Infectivity

Kazuhiko Maeda,*¹ Sarah Ameen Almoftly,*¹ Shailendra Kumar Singh,*
Mohammed Mansour Abbas Eid,* Mayuko Shimoda,* Terumasa Ikeda,[†]²
Atsushi Koito,[†] Phuong Pham,[‡] Myron F. Goodman,[‡]^x and Nobuo Sakaguchi*

The Journal of Immunology, 2013, 191: 6030-6039.

*Department of Immunology, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University,

Kumamoto 860-8556, Japan; †Department of Retrovirology and Self-Defense, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860-8556, Japan; ‡Department of Biological Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089; and xDepartment of Chemistry, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089

1K.M. and S.A.A. contributed equally to this work.

2Current address: Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, Minneapolis, MN.

【お問い合わせ先】

●研究内容に関すること

熊本大学大学院生命科学研究部感染免疫学講座免疫学分野

前田 和彦（まえだ かずひこ）助教

阪口 薫雄（さかぐち のぶお）教授

電話・FAX：096-373-5135、096-373-5138

e-mail：kazmaeda@kumamoto-u.ac.jp , nobusaka@kumamoto-u.ac.jp