

ムイマンズィ フィリップ マカヤンスィ氏の学位論文審査の要旨

論文題目


Effects of cytotoxic T lymphocyte escape-conferring HIV-1 Nef variants on viral receptor down regulation and susceptibility to superinfection.

(細胞傷害性 T 細胞から逃避する HIV-1 Nef 変異株におけるウイルス受容体の発現低下と重複感染に関する研究)

HIV-1 のアクセサリ蛋白 Nef は、ウイルスの病原性に関与し、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の主要な標的の一つである。申請者は、CTL による逃避変異体の選択が Nef の機能に及ぼす影響については明らかにするため、235 人の慢性 HIV 感染者から分離したウイルスの nef 遺伝子を解析し、HLA-B*35:01 アリルを有する感染者群で高頻度に変異 [Arg75 Thr (75T) および Tyr85Phe (85F)] が選択されていることを見出した。申請者はさらに、HLA-B*35:01 陽性 HIV 感染者から樹立した HLA-B*35:01 拘束性 CTL クローンを用いて、Nef 発現細胞に対する細胞傷害活性を測定し、これらが CTL からの逃避変異であることを明らかにした。Nef は、HIV-1 のレセプターである CD4 やコレセプターである CXCR4、CCR5 の HIV-1 感染細胞表面への発現を低下させることによりウイルスの重感染を防ぎ、その結果としてウイルス複製を増強することが知られている。申請者は、この点に注目して解析し、75T と 75T/85F 変異は CCR5 と CXCR4 の発現低下機能を減弱させるが、CD4 の発現低下作用には影響しないことを明らかにした。さらに、CXCR4 または CCR5 をレセプターとする 2 つのウイルス株を用いた解析から、これらの変異ウイルスは、重感染に対する抑制力も低下していることを示した。これらの結果より、Nef に対する CTL 応答が変異体選択を通じて、Nef の機能を低下させることが示され、HIV-1 感染細胞を殺傷する効果に加えて、CTL の二次的な有効性が示唆された。

審査では、Nef の感染病態に与える影響について、Nef が CTL の主要な標的となる理由について、HIV-1 重感染の感染宿主における意味に関して、Nef 変異株の増殖能に関して、比較的短いペプチドが HLA クラス I に結合できるメカニズムに関して、クラス I 分子の発現量に関してなど、様々な質疑がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、HIV-1 特異的 CTL と病原性因子である Nef の機能維持との攻防を明らかにしたものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下 修三 

審査結果

学位申請者名: ムイマンズィ フィリップ マカヤンスイ

分野名またはコース名: エイズ先端研究者育成コース

学位論文題名:

Effects of cytotoxic T lymphocyte escape-conferring HIV-1 Nef variants on viral receptor down regulation and susceptibility to superinfection (細胞傷害性T細胞から逃避する HIV-1 Nef 変異株におけるウイルス受容体の発現低下と重複感染に関する研究)

指導: 上野 貴将 准教授

判定結果:

可 不可

不可の場合: 本学位論文名での再審査

可 不可

平成23年 2月 7日

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下修三 印

審査委員 免疫識別学担当教授

西村泰治 印

審査委員 免疫学担当教授

阪口薫雄 印

審査委員 感染防御学担当准教授

前田洋助 印