

報道機関 各位

熊本大学

## エイズウイルスの感染増殖を阻止する 新たな体内物質を発見！

### (ポイント)

- エイズウイルスの感染増殖を阻止する新規タンパク質 アポリポタンパク質E (ApoE) を同定した。
- ApoEはエイズウイルスの外膜であるエンベロープを分解し、感染を阻止する。
- エイズウイルスをコントロールする宿主要因の解明と新たなエイズウイルスの治療戦略につながる。

### (概要説明)

熊本大学エイズ学研究センター 有海プロジェクト研究室の有海康雄准教授と鈴プロジェクト研究室の鈴伸也教授の共同研究グループは、エイズウイルス(HIV)の感染増殖を阻止する新たな宿主因子アポリポタンパク質Eを発見し、エイズウイルスの増殖をコントロールするメカニズムを明らかにしました。

エイズウイルスはいずれも免疫応答に重要な役割を果たすCD4陽性Tリンパ球とマクロファージに感染し、エイズ(後天性免疫不全症候群)を発症しますが、エイズウイルスがヒトの細胞内でどのようなメカニズムでコントロールされるのかはまだ良く分かっていません。今回、マクロファージにエイズウイルスが感染するとアポリポタンパク質Eが特異的に産生され、ウイルス感染に必要なエイズウイルスの外膜部分「エンベロープ」を分解することにより、エイズウイルスの感染増殖を阻止することを明らかにしました。

本研究成果は、オープンアクセス誌「PLoS Pathogens」において、平成30年11月29日に公開されました。また、本研究は文部科学省科学研究費補助金(課題番号:18981606)、熊本大学エイズ制圧を目指した治療予防開発国際研究教育拠点事業、熊本大学エイズ国際ネットワーク研究事業によって実施されたものです。

### (説明)

エイズの原因ウイルスであるエイズウイルス(HIV)は、白血球であるCD4陽性Tリンパ球とマクロファージに感染します。ヒトの細胞には元々、エイズウイルス等、外来性のウイルス侵入を防ぐ仕組みが備わっています。こう

したウイルスなどの感染源に対して防御的、もしくは逆に協力的なはたらきをする、宿主となる細胞由来の因子を宿主因子と言います。エイズウイルスの侵入に対して宿主であるヒトの細胞がどう防いでいるのか、どのような物質が宿主因子となってはたらいっているのか、まだその詳細はよく分かっていませんでした。

今回、エイズウイルスがマクロファージに感染すると、アポリポタンパク質 E が産生され、エイズウイルスが標的細胞に感染する際に必要な外膜部分「エンベロップ」と結合し、細胞内のタンパク質分解の場であるライソゾームに HIV エンベロップを運び込んで分解することを発見しました。本研究では、ヒトなどの生物がもともと持っているアポリポタンパク質 E が、エイズウイルスの感染増殖を阻止する新たな宿主因子であることを明らかにしました。

本研究により、マクロファージにおけるエイズウイルスの感染増殖をコントロールするメカニズムの解明と、エイズウイルスの感染増殖を阻止する新たな治療法や予防方法の開発が期待されます。

#### (論文情報)

論文名：

Apolipoprotein E is an HIV-1-inducible inhibitor of viral production and infectivity in macrophages

著者：

Rokeya Siddiqui, Shinya Suzu, Mikinori Ueno, Hesham Nasser, Ryota Koba, Farzana Bhuyan, Osamu Noyori, Sofiane Hamidi, Guojun Sheng, Mariko Yasuda-Inoue, Takayuki Hishiki, Sayaka Sukegawa, Eri Miyagi, Klaus Strebel, Shuzo Matsushita, Kunitada Shimotohno, Yasuo Ariumi

掲載誌：

PLoS Pathogens

doi : 10.1371/journal.ppat.1007372

URL : <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007372>

#### 【お問い合わせ先】

熊本大学エイズ学研究センター

担当：准教授 有海康雄

電話：096-373-6526

e-mail : ariumi@kumamoto-u.ac.jp

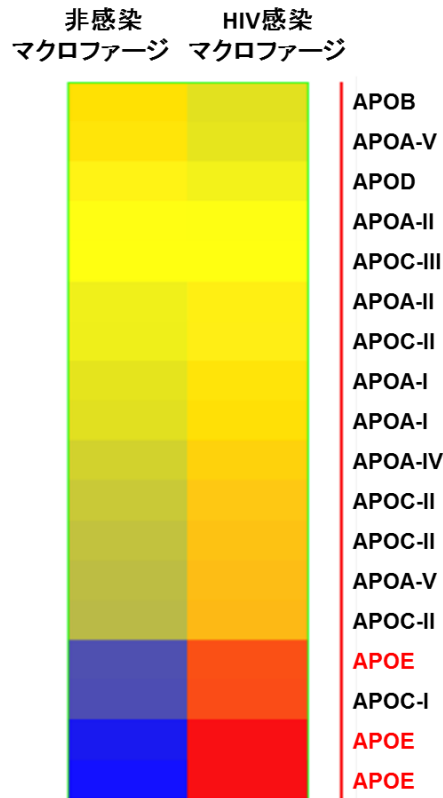


図1. HIV 感染は ApoE を誘導する

マイクロアレイという方法で、種々のアポリポタンパク質の遺伝子の産生状況を比較。遺伝子の産生が強いほど赤色に、遺伝子が産生されていないものは青色に変化する。HIV 感染によりアポリポタンパク質 E (ApoE) のみが強く産生されていることが明らかになった。

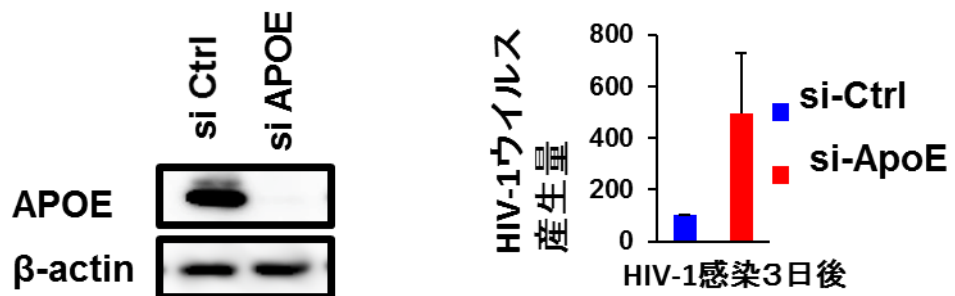


図2. ApoE をノックダウンしたマクロファージにおける HIV-1 産生の亢進

左 : siRNA を用いて、ApoE をなくした (ノックダウン) マクロファージを調整し、HIV-1 を感染させる。

右 : ApoE をノックダウンしたマクロファージ (si-ApoE) では HIV-1 産生が増加する。つまり ApoE は HIV-1 感染増殖を阻止する。

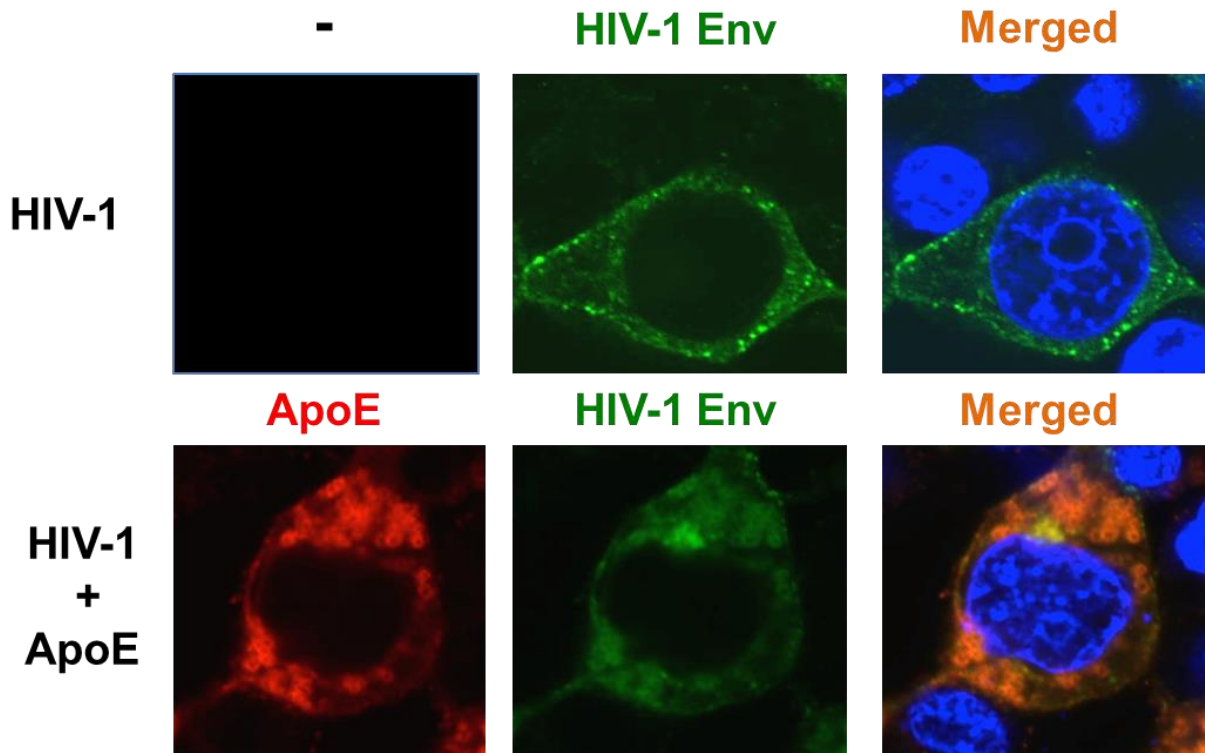


図3. ApoE は HIV-1 Env を細胞膜から  
タンパク質分解の場ライソゾームへ運び込み分解する

共焦点レーザー顕微鏡を用いて、細胞内の HIV-1 エンベロープ（Env、外膜タンパク質）の存在する場所を観察。

HIV-1 だけを細胞に発現させると、HIV-1 エンベロープは細胞からのウイルス粒子放出の場である細胞膜周辺に集まっている（上段）が、HIV-1 と ApoE を同時に発現させると、ApoE は HIV-1 エンベロープを細胞膜からタンパク質分解の場ライソゾームへ運び込み、分解する（下段）。Merged は赤色のイメージ像と緑色のイメージ像を重ねたもので、黄色やオレンジに見える部分は2つのタンパク質の局在が一致することを示す。