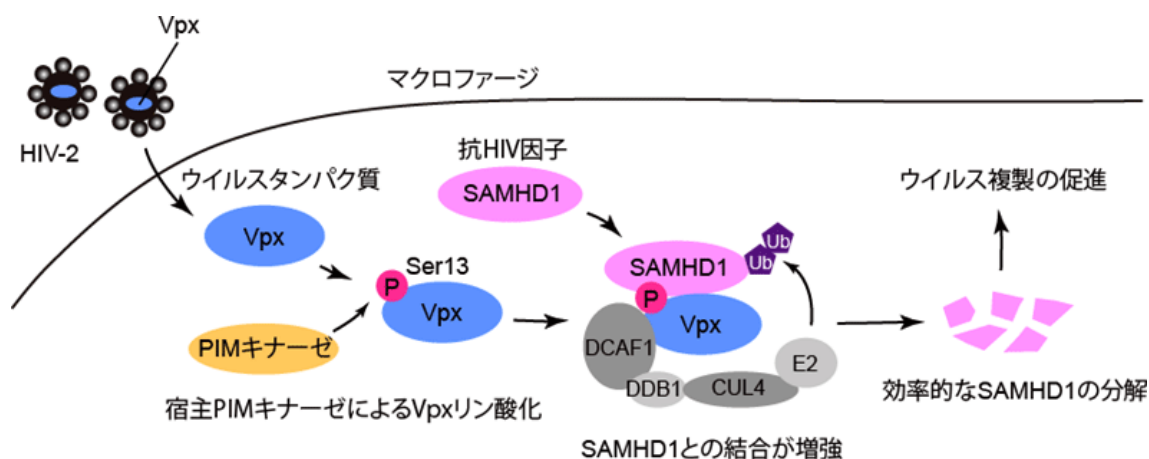


エイズウイルスがヒトの防御機構から逃れる仕組みを解明

横浜市立大学の研究グループは、国立感染症研究所、徳島大学、京都大学、愛媛大学などとの共同研究により、エイズの原因となるヒト免疫不全ウイルスが宿主細胞内の防御システムから逃れる分子メカニズムを明らかにした。



(図) : PIM キナーゼによって HIV-2 タンパク質 Vpx がリン酸化されることで、細胞内の抗 HIV 因子 SAMHD1 が効率よく分解される

研究の背景

HIV (ヒト免疫不全ウイルス) が体内に侵入すると、免疫細胞が徐々に破壊され、普段は感染しない病原体に感染してさまざまな病気を発症しやすくなる。このような状態をエイズ (AIDS、後天性免疫不全症候群) と言い、全世界で 3670 万人以上が HIV に感染していると推測されている。一度感染したウイルスを体内から完全に排除する治療法は確立されておらず、HIV 感染者は抗ウイルス薬を日常的に飲み続ける必要がある。また、ウイルス遺伝子に変異が入ることで既存の薬が効かなくなる薬剤耐性ウイルスの出現事例も多数報告されている。こうしたことから、感染自体を防ぐ HIV ワクチンの開発と並行して、既存薬が効かない耐性ウイルスにも効果のある新しい薬剤を常に作り続ける必要がある。

ヒトの細胞は、ウイルスに対する様々な防御手段をもっている。例えば SAMHD1 タンパク質はヒト細胞が作り出す酵素の一種で、マクロファージや CD4 陽性 T 細胞への HIV 感染を強く阻止する。一方、ウイルス側、とくに西アフリカに感染者の多い HIV-2 は、ウイルス粒子内に Vpx タンパク質をもっており、その働きにより細胞内で SAMHD1 を分解する。結果として HIV-2 は骨髄系細胞や T 細胞に感染することができる。研究グループは、新しい抗 HIV 薬の開発を目指す過程で、この Vpx タンパク質の機能を抑制することを考えた。ウイルスタンパク質は、ヒトが細胞内にもつ「ウイルス調節因子」の助けを借りて

機能することがほとんどであるため、まずは Vpx の SAMHD1 に対する働きを制御する因子の探索を行った。

研究の内容

これまでの報告から、Vpx は細胞内でリン酸化修飾を受けることが知られていたため、研究グループは、これが SAMHD1 に対する働きを制御する可能性を考えた。そこでリン酸化修飾に関わる 400 種類以上の宿主タンパク質群のうち、Vpx と相互作用するものを探索したところ、PIM キナーゼと呼ばれる宿主タンパク質が Vpx とよく結合し、特異的にリン酸化することを見いだした。さらに質量分析計を用いて詳しく調べたところ、Vpx の 13 番目のアミノ酸であるセリンが PIM キナーゼによりリン酸化されることが明らかになった。このセリンを別のアミノ酸に置換すると、Vpx のリン酸化が起きなくなり、ウイルスの増殖が顕著に減少した。また、分子動力学を用いた構造シミュレーションの結果、このセリンのリン酸化は SAMHD1 との相互作用を強めることが予測され、生化学実験でそれが実証された。

次に、siRNA を用いて PIM キナーゼの発現を抑制した細胞に HIV-2 を感染させたところ、ウイルスの感染は低く抑えられた。この細胞では Vpx が存在するにも関わらず、細胞内の SAMHD1 がほとんど分解されておらず、SAMHD1 による抗ウイルス活性が持続していたと考えられる。

既知の PIM 阻害薬の 1 つ AZD1208 を、HIV-2 を感染させたマクロファージに添加すると、長期間にわたりウイルスの増殖が抑制された。このことから、AZD1208 という既存の抗がん剤に、HIV タンパク質 Vpx の機能阻害という作用もあることが明らかとなり、ドラッグリポジショニングによる新規抗ウイルス剤の可能性が示された。

本研究では、宿主 PIM キナーゼが Vpx の SAMHD1 に対する働きを制御するウイルス調節因子であることを明らかにした。また、PIM キナーゼを阻害することにより、HIV-2 の複製を効果的に阻止できることを初めて示した。

今後の展開

HIV-2 感染維持に重要なウイルス調節因子が PIM キナーゼという酵素の一種であったことから、変異しやすいウイルスタンパク質ではなく、この酵素を標的とすることで、耐性を獲得しにくい新たなエイズ治療法開発への応用が期待できる。PIM キナーゼの標的である Vpx の 13 番目のセリンは、ウイルスの進化の過程で保存されており、この部位のリン酸化は Vpx の機能に必須な領域であると予想される。したがって、PIM 阻害剤などを用いてこの部位のリン酸化を阻止することで、現存するすべての HIV-2 の増殖を抑制するこ

とが可能であると考えられる。今後は、既存の PIM 阻害薬などを用いた動物実験などを行うとともに、Vpx のリン酸化領域を模倣したペプチドや化合物などを探索することで、ウイルス-宿主間相互作用を標的とした新しいタイプの治療薬開発へ展開させたいと考えている。（日文发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190423.html）

文 JST 客观日本编辑部