



取扱注意		
解禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 4月23日(火) 18時以降
	新聞	日本時間 4月24日(水) 朝刊

平成31年4月23日
横浜市立大学
日本医療研究開発機構

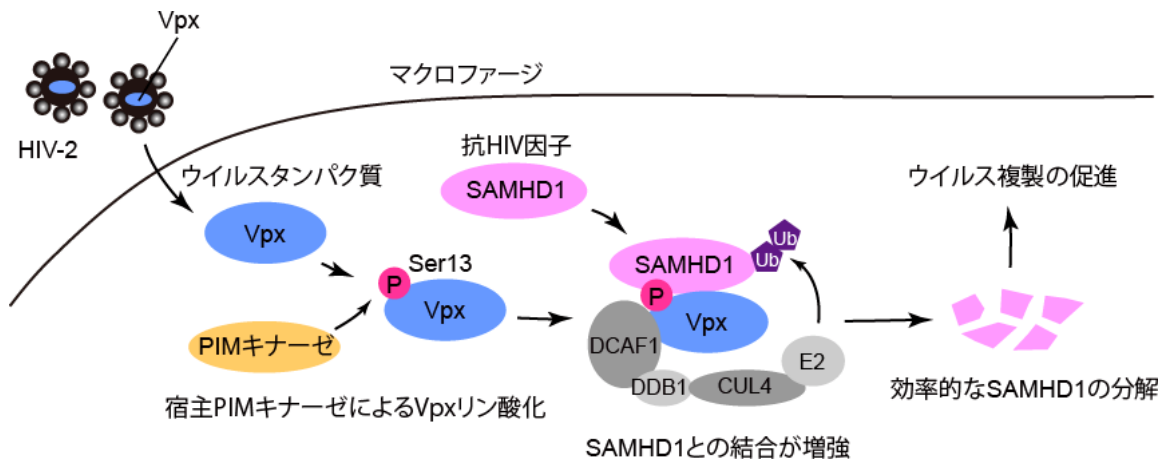
エイズウイルスがヒトの防御機構から逃れる仕組みを解明

～『Nature Communications』に掲載（日本時間4月23日18時付）～

横浜市立大学学術院医学群 微生物学の梁 明秀 教授、宮川 敬 講師らの研究グループは、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ました。

研究成果のポイント

- ヒトの PIM キナーゼ^(*)で HIV-2 タンパク質 Vpx がリン酸化されることを発見。これにより、Vpx が細胞内の抗 HIV 因子 SAMHD1^(**)を効率的に分解する。
- PIM 阻害剤の添加で SAMHD1 が分解できなくなり、HIV-2 の増殖が抑制されることが分かった。
- ヒトが本来もつエイズウイルスに対する防御機構を利用した、新たな治療法開発への応用が期待される。



(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ります。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ます。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ります。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ます。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ります。

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ます。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** 感染を強く阻止します。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** を分解します。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ます。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ました。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いました。

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ました。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ました。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りました。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ました。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ました。

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ました。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ます。

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ました。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ました。

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ました。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ました。

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ます。**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** の機能に必要な領域であると予想されます。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ます。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ます。

用語説明

*1 **PIM** キナーゼ：

ヒトが体内で作る酵素の一種で、タンパク質にリン酸を付加する機能をもつ。**PIM** キナーゼは、セリン・スレオニンをリン酸化する酵素で、リンパ性悪性腫瘍を誘発することが知られている。

*2 抗 HIV 因子 SAMHD1 :

ヒトは本来、ウイルスから生体を守るいくつかのタンパク質をもつ。SAMHD1 はその一種であり、HIV の侵入後に起こるウイルスゲノムの逆転写過程を強く阻害して感染を抑制する。

※本研究は『Nature Communications』に掲載されます。(英国時間 4 月 23 日 10 時付 : 日本時間 4 月 23 日 18 時付オンライン)

掲載論文

PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation

Kei Miyakawa, Satoko Matsunaga, Masaru Yokoyama, Masako Nomaguchi, Yayoi Kimura, Mayuko Nishi, Hirokazu Kimura, Hironori Sato, Hisashi Hirano, Tomohiko Tamura, Hirofumi Akari, Tomoyuki Miura, Akio Adachi, Tatsuya Sawasaki, Naoki Yamamoto, and Akihide Ryo.

Nature Communications, doi:10.1038/s41467-019-09867-7

※本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) エイズ対策実用化研究事業「HIV 感染制御の網羅的解析による潜伏機序の解明とその治療戦略策定」「ウイルス感染伝播の時空間的解析法の開発」、文部科学省「イノベーションシステム整備事業先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」、日本学術振興会、横浜医学振興財団の支援を受けて行われました。

<お問い合わせ先>



(本資料の内容に関するお問い合わせ)

公立大学法人横浜市立大学 学術院医学群 微生物学 教授 梁 明秀

TEL : 045-787-2602

E-mail : aryo@yokohama-cu.ac.jp

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

公立大学法人横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠

TEL : 045-787-2510

E-mail : kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp



(AMED 事業に関するお問い合わせ)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
戦略推進部 感染症研究課 (エイズ対策実用化研究事業)

TEL : 03-6870-2225

E-mail : aids@amed.go.jp