

氏名(本籍)	ほし の しげ き 星野重樹(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第5124号		
学位授与年月日	平成21年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Biological relevance of HIV-1 Vpr present in plasma of HIV-1-positive patients (HIV-1 陽性患者血漿中に存在する HIV-1 Vpr の生物学的意義)		
主査	筑波大学教授(連携大学院) (国立感染症研究所部長)	博士(医学)	倉根一郎
副査	筑波大学准教授	医学博士	竹内薫
副査	筑波大学講師	獣医学博士	國田智
副査	筑波大学助教	博士(医学)	田原聡子

論文の内容の要旨

(目的)

HIV-1 アクセサリー遺伝子産物の一つである Vpr の HIV 感染病態の発症機序における役割を明らかにする。

(対象と方法)

患者血中における Vpr 量と臨床プロファイルの解析を免疫沈降、ウエスタンブロッティング法で行い、さらに、血中 Vpr 量を測定した。さらに、Vpr の HIV-1 潜伏感染活性化能の機序の解析を U1 細胞(ヒト単球系 HIV-1 潜伏感染細胞)、末梢血単核球(PMBCs)、単核球由来マクロファージを用いて解析した。

(結果)

患者血中 HIV-1 RNA 量と Vpr 量は相関した。U1 細胞と PMBCs の非接触型共培養系の解析から、IL-6 が U1 細胞の活性化に関与していることが示された。さらに、Vpr 刺激による IL-6 産生は単球・マクロファージが責任細胞であることが示された。つぎに、Vpr 誘導性 IL-6 産生に必須なシグナル経路の解析から、p38/C/EBP- β の経路が必須であることが明らかとなった。また、IL-6 産生は MyD88 依存性であり、TLR4 が関与していた。以上から、Vpr は TLR4/C/EBP- β 経路依存的に、単核球由来マクロファージから IL-6 産生を誘導し、間接的に潜伏感染細胞を活性化することによりウイルス産生に寄与していることが明らかとなった。

(考察)

Vpr は自然免疫を介して、HIV-1 感染病態の形成に寄与している。また、HIV-1 陽性患者における B 細胞性リンパ腫発生の要因の一つになっていることが予想される。

審査の結果の要旨

HIV-1 感染の治療は HAART 療法の開発により大きく進歩した。しかし、感染マクロファージのような潜伏感染細胞の活性化が患者の予後を悪化させる要因となっている。従って、潜伏感染細胞活性化機序の解明

は、HIV-1感染における病態の理解や治療法開発において非常に重要である。本研究は、HIV-1感染病態におけるVprの役割を詳細に解明したものであり、HIV-1感染病態形成機序の理解においても、また新たな治療法開発においても大きな意義を有するものである。特に、VprがTLR4を介してマクロファージからIL6を誘導することを示し、さらにその細胞内機序を明確に示した研究は、新規性が高く、新たな治療法開発のターゲットとなるものであり、ウイルス学及び感染症学的に非常に高く評価された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。