

報道関係各位

2020年1月8日

国立大学法人 東京医科歯科大学

**「 アフリカに生息するサルから分離されたサル免疫不全ウイルスのVpuタンパク質は
ヒトの抗ウイルスタンパク質BST-2の機能を妨害する 」
— 今後起こり得る世界的規模の新規感染症発生のリスク評価への応用 —**

【ポイント】

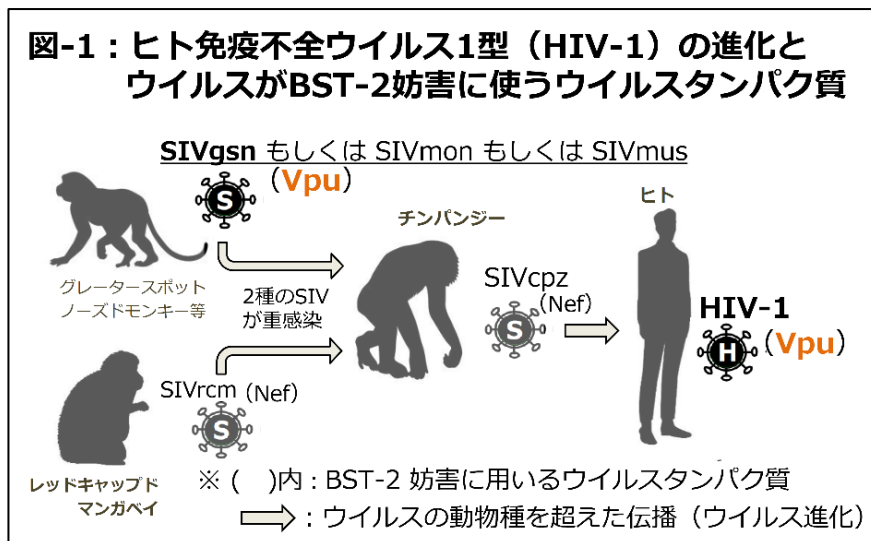
- アフリカに生息するサルから単離されたサル免疫不全ウイルスの1株のタンパク質が、ヒトの防御タンパク質BST-2^{*1}による防御機構を克服する機能を持っていること発見しました。
- その克服方法は、エイズ発症に関与するヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)^{*2}による克服方法と異なる可能性が示されました。
- このウイルスがサルBST-2を妨害する分子メカニズムは、このウイルスがヒトBST-2を妨害する分子メカニズムと異なる可能性が示されました。
- 本研究成果は、今後起こり得る世界的規模の新規感染症発生のリスク評価に応用されることが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学分野の芳田剛助教と山岡昇司教授の研究グループは、米国衛生研究所(NIH)との共同研究で、野生動物から単離されたウイルス由来のタンパク質がヒトの防御機構を克服する機能を持っていたことを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、ならびに一般財団法人中辻創智社等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌Journal of Virologyに、2020年1月6日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

動物のタンパク質BST-2(別名Tetherin)は、ウイルス感染に対して防御的に働くタンパク質の1つで、ウイルス粒子を感染細胞の表面につなぎ止めることにより、ウイルスの放出を抑制します。しかし、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)は、ウイルスタンパク質Vpu^{*3}を用いて、ヒトのBST-2機能を妨害して効率的に増殖します。一方、HIV-1の祖先ウイルスと考えられているサル、ゴリラ、チンパンジーに感染する免疫不全ウイルス(図-1)がVpuタンパク質を発現することが知られていますが、HIV-1の直近の祖先と考えられているチンパンジー免疫不全ウイルス(SIVcpz)^{*4}のVpuは、ヒトのBST-2機能を妨害しないことが、他の研究グループより

報告されています。そのため、HIV-1 がヒト BST-2 妨害機能を獲得した経緯に関する不明な点が多く存在していました。



【研究成果の概要】

本研究グループは、HIV-1 以外のウイルスの Vpu の中でヒト BST-2 を妨害するものが存在するかを明らかにするために、最初に、HIV-1 の祖先ウイルスと疑われているチンパンジー免疫不全ウイルス(SIVcpz)、さらに、SIVcpz の祖先であると疑われているサル免疫不全ウイルス(SIVgsn, SIVmon, SIVmus)^{*5} の Vpu が、ヒト BST-2 を妨害するのかを評価しました。SIVcpz の Vpu は 3 株試しましたが、他のグループの報告通り、全てがヒトの BST-2 を妨害しませんでした。さらに、サルのウイルス 3 株の Vpu についても、妨害機能は観察されませんでした。しかし、アフリカに生息するグレートスポットノーズドモンキー(greater spot-nosed monkey: 以降サルと呼称)から単離されたウイルス SIVgsn の 99CM71 株が発現する Vpu タンパク質だけは、ヒトの BST2 の機能を妨害し、ウイルスの放出を促進することが判明しました。

しかも、この Vpu がヒト BST-2 を妨害する分子メカニズムは、HIV-1 の Vpu による妨害メカニズムとは異なる可能性が示されました(図-2 下段の表)。さらに、この Vpu が自然宿主(サル)の BST-2 を妨害する際と、ヒト BST-2 の妨害では、一部異なるアミノ酸を使用することが示唆され(図-2、下段の表)、サル BST-2 とヒト BST-2 では妨害される分子メカニズムが異なる可能性が示されました。

図-2： HIV-1とサル免疫不全ウイルスSIVgsnのVpuに存在するAWモチーフとBST-2妨害に必要なモチーフ

HIV-1 1 (NL4-3) MQ---PIIVA -IVALVVAII IAIVVWSIVI IEYRK

SIVgsn 1 (99CM71) MSAAALWWWG AAVITFIYFC LAIFALYLAW DKWIK

AWモチーフ (HIV-1 NL4-3)

モチーフ1 (SIVgsn 99CM71)

モチーフ2 (SIVgsn 99CM71)

| 妨害に必要なモチーフ | サルBST-2妨害 | ヒトBST-2妨害 |
|------------------|-----------|------------|
| HIV-1 NL4-3 Vpu | 妨害できない | AWモチーフ(1個) |
| SIVgsn99CM71 Vpu | モチーフ1 | モチーフ1と2 |

図-2 アミノ酸配列: 上段の HIV-1(NL4-3) Vpu の AxxxxxxxW モチーフ(14 番目のアラニン残基と 22 番目のトリプトファン残基)がヒト BST-2 妨害に重要であることが、既に報告されています。中段の SIVgsn(99CM71)の Vpu にはそのモチーフが 2 つ存在することがわかりました(A²²W³⁰ のモチーフ1と A²⁵W³³ のモチーフ2)。

表: ヒト BST-2 を妨害するためには、HIV-1 Vpu の AW モチーフ(1個)が必要であるが、SIVgsn99CM71 の Vpu においてはモチーフ1とモチーフ2の両方が必要であることがわかりました(ヒト BST-2 妨害の列、緑線)。この結果は、HIV-1 と SIVgsn99CM71 の Vpu とでは、ヒト BST-2 を妨害する分子メカニズムが異なる可能性を示すものです。

さらに SIVgsn99CM71 の Vpu は、サル BST-2 妨害にはモチーフ1だけを、ヒト BST-2 妨害にはモチーフ1と2の両方を必要とすることが判明しました(SIVgsn99CM71 の行、紫線)。この結果は、SIVgsn99CM71 の Vpu が自然宿主サルの BST-2 を妨害する際とヒト BST-2 を妨害する際には、一部異なるアミノ酸を使用することを意味し、これらの BST-2 は異なる分子メカニズムにより妨害される可能性を示唆しています。

【研究成果の意義】

第 1 に、野生動物から単離されたウイルス由来タンパク質がヒトの防御機構を克服できたという事実は、野生動物からヒトへと病原ウイルスが伝播する可能性(危険性)を示すものです。

第 2 に、SIVgsn99CM71 株の Vpu がヒト BST-2 を妨害する分子メカニズムは、HIV-1 の Vpu による妨害メカニズムとは異なる可能性が示されたことで、ウイルスは増殖に対する障壁(ヒトの防御機構)をあの手この手で克服する可能性が示されました。そのため、私たち人類は「ヒトの防御機構の現状認識とその対策」が必要であることがわかり、本結果は、今後起こり得る世界的規模の新規感染症発生のリスク評価に貢献するものと期待されます。

最後に、サルとヒト(ホモ・サピエンス)は霊長類動物の共通祖先から進化^{※6}してきたことを考え合わせると、現在のサルとヒトとの違いは全て、進化における分岐の後に、それぞれの動物種が進化したために生じたと考えることが出来ます。その点、サルとヒトの BST-2 が異なるメカニズムで妨害される可能性が示されたことは、ヒトの抗ウイルスタンパク質(BST-2)遺伝子が進化の過程で、ウイルスが妨害メカニズムを変えざるをえなくなるような進化を遂げてきた可能性を示すものです。今後、ヒトの抗ウイルス遺伝子がどのように進化してきたのかを解明していきたいと考えています。

【用語解説】

※1 BST-2

Bone marrow stromal antigen 2。別名 Tetherin、CD317。HIV-1 以外の種々のウイルス(エンベロープタンパク質を持つウイルス群)に対して、ウイルス放出の抑制効果を発揮することが知られています。ウイルス感染により誘導されるタンパク質インターフェロンに依存して発現することも知られています。

※2 ヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)

後天性免疫不全症候群(エイズ)の原因ウイルスです。チンパンジーに感染するウイルスがヒトに伝染したことを機に、150 年前頃に発生したと考えられています。

※3 Vpu タンパク質

ウイルスが発現する膜タンパク質です。ウイルスによりタンパク質の長さが異なりますが、77 から 86 アミノ酸の長さであり、小さなタンパク質であることが知られています。HIV-1 はこの Vpu タンパク質を発現しますが、サル免疫不全ウイルス(SIV)には発現するウイルス株(図-1 SIVgsn, SIVmon, SIVmus)と、しない株(図-1 SIVrcm)の両方が存在します。

※4 サル免疫不全ウイルス(SIV)

SIV の後の小文字 3 文字は、ウイルスが単離された霊長類動物の名前の略称をあらわす決まりがあります(例えば、チンパンジーから単離されたウイルスは SIVcpz と命名されましたし、グレートスポットノーズドモンキーから単離されたウイルスは SIVgsn と名付けられています)。

※5 SIVgsn, SIVmon, SIVmus

それぞれアフリカに生息する野生のサル、グレートスポットノーズドモンキー、モナモンキー、マスタッシュドモンキーから単離されたウイルスで、*vpu* 遺伝子を持ちます。図-1 に示すように、HIV-1 の直近の祖先ウイルスは、チンパンジーから単離されたウイルス SIVcpz と考えられています。しかし、その先の祖先ウイルスは不明で、SIVcpz の *vpu* 遺伝子はこれら 3 種のウイルスのうちのどれかから派生したものであると考えられています。

※6 ヒトの進化

他の生物種と異なる独立種としてのヒト(ホモ・サピエンス)が誕生するまでの生物学的進化の過程です。アフリカに生息するサル(グレートスポットノーズドモンキーを含むオナガザル上科)とは 2800 万年から 2400 万年前に、チンパンジーとは 800 万年から 700 万年前に分岐したと考えられています。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Virology

論文タイトル: Vpu of a simian immunodeficiency virus isolated from greater spot-nosed monkey antagonizes human BST-2 via two AxxxxxxW motifs

【研究者プロフィール】

芳田 剛(ヨシダ タケシ)Yoshida Takeshi
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
ウイルス制御学分野 助教
・研究領域
ウイルス学、進化生物学、農学



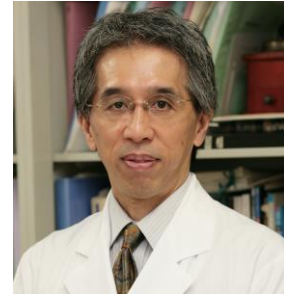
山岡 昇司(ヤマオカ ショウジ)Yamaoka Shoji

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

ウイルス制御学分野 教授

・研究領域

ウイルス学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

ウイルス制御学分野 芳田 剛(ヨシダ タケシ)

山岡 昇司(ヤマオカ ショウジ)

TEL:03-5803- 4704 FAX:03-5803- 0124

E-mail: tyoshida.molv@tmd.ac.jp (芳田)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp