

# 未来医療を拓く

2016年現在、世界では3670万人のHIV（ヒト免疫不全ウイルス、エイズウイルス）感染者が存在し、1950万人が抗HIV治療を受けている。

HIVは、免疫の司令塔といわれるTリンパ球や、侵入した異物を貪食するマクロファージに感染する。ウイルスが増殖してエイズ（後天性免疫不全症候群）を発症すると免疫不全に陥る。そうしてエイズに関連した原因により亡くなる人は1年間で100万人にものぼる。

エイズは「死の病」というイメージが強いが、近年ではウイルスの増殖を抑制して、発症を防ぐ抗ウイルス薬が多数開発され、HIV患者でも健康な人と同じような生活が送れる。その結果、現時点でエイズは「治療可能な慢性疾患」と

ウイルスDNA合成プロセスが進まず感染が成立しない。

武内講師はそのプロセスにおいて重要な宿主側のタンパク質を同一することに成功した。

「コアの崩壊の引き金の1つになっているのは、コア構造体を形成するウイルスタンパク質がリン酸化されることだろうと考えられてきました。リン酸化を引き起こすには宿主由来のリン酸化酵素が必要となるはずなのですが、それがどんな酵素なのかは現在まで分かっていなかったのです。そんな中、私たちはゲノムワイドRNA干渉スクリーニングという手法を用いて、コア構造体をリン酸化する酵素MELKを見つけ出しました」

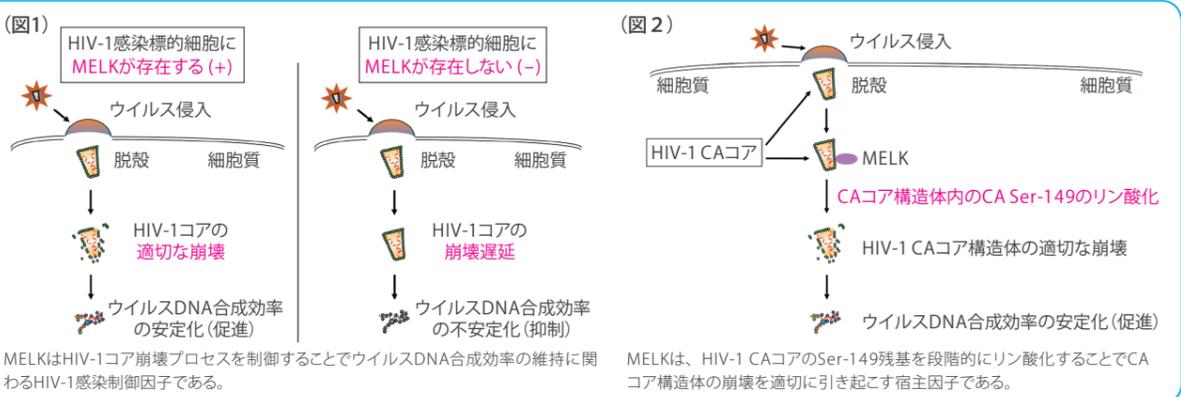
## 特定のアミノ残基のみリン酸化する酵素MELK

研究では、HIVの標的細胞の1つであるCD4陽性Tリンパ球を用いて、機能遺伝子の発現を抑制したTリンパ球細胞ライブラリーを作製。特異的な細胞間/分子間相互作用を網羅的に解析するゲノムワイドスクリーニングを行ったところ、MELKという酵

Research Worker Number 27

# HIV感染に不可欠な宿主要因を発見 宿主感染制御因子が標的の新規治療へ

大学院医歯学総合研究科 ウイルス制御学分野 武内寛明 講師



捉えられるようになってきた。とはいえ、完全な意味での寛解は難しい。HIVは変異して薬剤耐性を獲得しやすい。増殖を抑制することができたとしてもウイルスを体内から完全に排除するには約70年間も薬を飲み続けなければならぬ。

## HIVのコア崩壊を促す 宿主タンパク質を同定

治療にあたって重要なのは、エイズウイルスを増やさないこと。その方法としてウイルス固有の酵素を標的として増殖を抑える薬剤が使用されているが、ウイルス変異や薬剤耐性により、長期的な薬効が望みにくのが現状だ。

そこで、より普遍的なHIV増殖抑制効果を示すターゲットとし

素が細胞の中に存在しない場合にはコア構造体崩壊タイミングがずれてしまい感染が成立しなかった。逆にMELKがある細胞では適切にコア構造体崩壊が起こり、感染が成立した。

以前より、HIVコア崩壊プロセスにおいてコアを形成するキャプシドタンパク質(HIV-1 CA)の149番目のセリン残基(CA Ser149)のリン酸化が重要であるということも分かっていた。今回発見したMELKは、まさに149番目のセリン残基だけをリン酸化することが判明。長らく謎とされてきたきっかけとなる酵素を同定することができた。

「MELKは細胞周期を制御するリン酸化酵素ですが、Tリンパ球内のMELKが欠損しても細胞増殖・生存にとつてそれほど問題がないことが分かりました。その理由として、MELKはAMP活性化プロテインキナーゼファミリーに属しており、MELKに近い機能を持ったファミリーキナーゼタンパク質がMELK本来の機能を補填している可能性が高い。MELKタンパク質発現を阻害しても細胞増殖・生存への影響が少



たけうち・ひろあき  
2003年東北大学大学院医学系研究科感染防御学講座微生物学分野博士課程修了。アメリカ国立アレルギー・感染症研究所(NIH/NIAID)、東京大学医科学研究所・感染症国際研究センターを経て、2011年より東京医科歯科大学に勤務。2017年より現職。研究分野はウイルス学。

て、宿主側のHIV感染制御因子に着目した研究が進んでいる。大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学分野の武内寛明講師らのグループは、免疫細胞に入り込んだHIVのウイルスDNA合成プロセスを制御する宿主側要因を明らかにし、その要因を新たな創薬ターゲットにすることを目指した。

HIVの中にはコアと呼ばれる円錐型の構造体があり、このコアの中にはウイルスRNAやHIV生活環に必要な酵素などが内包されている。そして、HIVが宿主細胞に入り込む際、コア構造体が宿主細胞内に放出され、コア構造体崩壊に伴いウイルスDNAが合成される。ところが、コアが崩壊するタイミングがずれてしまうと

ないと考えられることから、MELKタンパクの機能制御を目標とした新しい抗ウイルス薬として応用できる可能性が高いのです」

## 先端の治療戦略に役立つ 新しい抗HIV薬として期待

今回発見したMELKの機能抑制によって引き起こされるコア崩壊遅延の仕組みは、HIVの感染が成立することそのものを防ぐので、感染初期段階の治療薬としての応用が期待できる。現在、製薬企業との共同研究を進めている。

「現段階では、抗HIV薬に対する薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっています。この要因としては、HIVが免疫系によるウイルス排除システムから逃れて持続感染を成立するウイルスであることに加え、抗HIV薬がウイルス増殖システムを標的としており、ウイルス生活環そのものに強く働きかけていることなどが考えられます。そこでMELKのようなHIV生活環に必要な宿主側因子の機能を制御することは、既存する薬剤耐性ウイルスにも効果を示す新たな抗HIV治療法開発に繋がると考えています」