

# HIV持続感染の仕組み発見

## PI3Kキナーゼがカギ握る

横浜市立大学

生物学の研究

グループは、国立

感染症研究所、徳島

大学、京都大学、

愛媛大学などの

共同研究により、

ヒト免疫不全ウイ

ルス(HIV)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。ヒトのPI3Kキ

ナーゼでHIV-2蛋白質

VPxがリン酸化されるこ

とを発見した。これによ

り、VPxが細胞内の抗H

I

I V因子SAMHD1を効

率的に分解すること、PI

M阻害剤の添加でSAMH

D1が分解できなくなるH

I V-2の増殖が抑制され

ることが分かった。ヒトが

本来持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。

SAMHD1蛋白質は、

ヒト細胞が作り出す酵素の

一種。マクロファージやC

D4陽性T細胞へのHIV

感染を強く阻止する。一方

でウイルス側、HIV-2

は、ウイルス粒子内にVP

x

x蛋白質を持ち、細胞内で

SAMHD1を分解する。

その結果、HIV-2は骨

髄系細胞やT細胞に感染す

ることが出来る。

同研究グループは、これ

までVPxが細胞内でリン

酸化修飾を受けることが報

告されていたことから、S

AMHD1に対する動きを

制御する可能性を検討。ま

ず、リン酸化修飾に関わる

400種類以上の宿主蛋白

質群のうちVPxと相互作用

するものを探索したとこ

ろ、PI3KキナーゼがVP

xとよく結合し、特異的に

リ

リン酸化することを見出し

た。

さらに質量分析計で詳し

く調べると、VPxの13番

目のアミノ酸であるセリン

がPI3Kキナーゼによって

リン酸化されることが明ら

かになった。

セリンを別のアミノ酸に

置き換えると、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、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、実際に生化学実験で実

証された。

sRNAを用いてPI

M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。同

細胞ではVPxが存在して

いても細胞内のSAMHD

1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

いたと考えられた。

そこで、PI3K阻害薬の

一つであるAZD1208

をHIV-2を感染させた

マクロファージに添加する

と、長期間にわたってウイ

ルスの増殖が抑制された。

このことから、既存の抗癌

剤のAZD1208にHI

V蛋白質VPxの機能を阻

害する作用もあることが明

らかとなり、ドラッグリポ

ジションングによる新規抗

ウイルス剤の可能性が示さ

れた。

HIV-2感染維持に重

要なウイルス調節因子がP

IM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蛋白質

ではなく、同酵素を標的と

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

という。

PI3K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

機能に欠かせない領域であ

ると考えられた。PI3K阻

害剤などを用いて、同部位

のリン酸化を阻止すること

で、全てのHIV-2の増

殖を抑制できることが示唆

された。