

アラム モハマド ママン 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Synergistic inhibition of cell-to-cell HIV-1 infection by combinations of single chain variable fragments and fusion inhibitors

(単鎖可変フラグメントと融合阻害剤の組み合わせによる細胞間 HIV-1 感染の相乗的阻害)

抗ウイルス薬存在下では遊離ウイルスによる HIV-1 感染拡大は極めて低いレベルに抑制されるが、cell-to-cell といわれる感染細胞と非感染細胞が近接して起きる細胞-細胞間 HIV-1 感染を阻害することは極めて困難である。そのような中、様々な作用機序を有する抗ウイルス薬の開発が進み、ウイルスの侵入を阻害する融合阻害剤が開発され臨床応用されているものの、薬剤半減期や薬剤耐性の問題からその有効性は限定的である。

申請者は、HIV-1 の外膜糖蛋白 gp120 の V3 エピトープや CD4-induced (CD4i) エピトープに対する抗体をもとに、抗原を認識するために必要な最小単位である可変領域をリンカーで結合した単鎖可変フラグメントを作製した。今回新たに作製した2つの単鎖可変フラグメントを含め、合計3種類の単鎖可変フラグメントを用い、遊離ウイルスによる感染および細胞-細胞間感染における阻害効果について検討を行った。遊離ウイルスによる感染の阻害活性を評価したところ、すべての単鎖可変フラグメントは従来の IgG 型抗体に比べ、様々なサブタイプBウイルスに対して、広く有効性を示すことが分かった。単鎖可変フラグメントは融合阻害剤耐性を獲得したウイルスに対しても有効性を示した。

次に、細胞-細胞間感染の1つの指標である細胞融合を阻害する活性を調べたところ、従来型の IgG 抗体は全く阻害活性を示さなかったのに対し、V3 エピトープに対する抗体の全て、あるいは CD4i エピトープに対する抗体の一部の単鎖可変フラグメントは阻害活性を示した。さらに、単鎖可変フラグメントと融合阻害剤の組み合わせによる細胞間 HIV-1 感染の阻害効果を評価したところ、野生型ウイルス株である JR-FL や融合阻害剤に耐性を獲得した変異ウイルスのどちらにも相乗的な阻害効果を示した。今回の In vitro の検討においては、単鎖可変フラグメント 916B2CD4i と融合阻害剤 SC34 の組み合わせが最も強い阻害活性を示した。細胞融合阻害剤による細胞融合キネティクスへの影響を評価したところ、細胞融合速度の減少が観察された。細胞融合阻害剤による細胞融合速度の減少によって、単鎖可変フラグメントが効果を示す時間的猶予を獲得することが、併用による相乗効果を発揮した一因と考えられた。

審査では、(1) 従来型の IgG 型抗体に比べ単鎖可変フラグメントが高い有効性を示した機序 (2) 単鎖可変フラグメントと融合阻害剤の相乗活性の評価法の詳細 (3) 細胞-細胞間感染を評価する測定系として用いた細胞融合阻害測定系の詳細および結果の解釈 (4) 単鎖可変フラグメントと融合阻害剤が相乗効果を発揮した機序 (5) 臨床応用を考えた際に今後解決すべき課題などについての質疑がなされ、申請者からはおおむね適確な回答が得られた。

本研究では、現在の未解決課題である抗ウイルス療法下に残存する HIV-1 感染の一因となっている、細胞間 HIV-1 感染の問題に対し、単鎖可変フラグメントと融合阻害剤の組み合わせが相乗的効果を発揮することを明らかにしたものであり、今後の新規治療法開発に資する研究であることから、博士学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 ゲノミクス・トランスクリプトミクス学担当教授

佐藤 賢文