

Panaampon Jutatip 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Ephedrine enhances HIV-1 reactivation from latency through elevating
Tumor Necrosis Factor Receptor II (TNFRII) expression
(エフェドリンは TNF 受容体 II 増加を介して HIV の再活性化を促進する)

潜伏感染はヒト免疫不全ウイルス HIV-1 感染症の克服の大きな障壁となっており、その解決が強く望まれている。一つの方法として、潜伏感染を解除する薬剤 (latency reversing agents: LRA) の探索が活発になされている。一方で、申請者の所属研究室ではこれまでに、漢方薬の麻黄湯の成分 *Ephedrae Herba* が HIV-1 潜伏感染モデル細胞 U1 において、HIV-1 の再活性化を誘導することを報告してきた。これらから本研究では *Ephedrae Herba* 中の主成分である ephedrine が LRA となり得るかの検討がなされた。

本研究では先行研究と同じく、単球系の潜伏感染モデル細胞 U1 を用いた解析がなされた。また、ephedrin 単独での効果は認められなかったため、本細胞で HIV-1 の再活性化が確認されてきたサイトカイン TNF- α との併用による効果が主に検討された。HIV-1 の再活性化はウイルス分子を標的にした qRT-PCR、flow cytometry や ELISA などで評価がなされた。NF- κ B 経路の活性化は、細胞質分画や核分画に分離した後、Western blot で評価された。

本研究ではまず、TNF- α による HIV-1 再活性化を、ephedrin が濃度依存的に増強することが見出された (ephedrin 濃度 : 0.1、1 あるいは 10 μ g/ml)。この増強はウイルスの遺伝子レベル (Tat-Rev) およびタンパク質レベル (Gag) で確認された。そして統計学的な解析により、この増強が相乗効果によるものであることも確認された (combination index により算出 : CompuSyn ソフトウェア)。次に、この増強効果の分子メカニズムの解明が試みられた。これまで TNF- α は NF- κ B 経路の活性化を通して HIV-1 の再活性化を誘導することが良く知られているが、ephedrin の添加による NF- κ B 経路の異なる活性化は認められなかった。この結果から、ephedrin は NF- κ B 経路の活性化とは別の機構で、TNF- α による HIV-1 再活性化を増強することが予想された。一方、U1 細胞の TNF- α 受容体の発現レベルも flow cytometry で解析され、その結果、ephedrin 存在下では TNF- α 受容体、中でも TNFRII の発現が高いレベルで維持されることが明らかにされた。以上の結果から、ephedrin は TNFRII の発現を制御することにより、TNF- α による U1 細胞における HIV-1 再活性化を増強したと結論された。

審査の過程においては、(1) ephedrin と TNF- α による相乗効果のメカニズム、(2) その TNFRII の発現制御や NF- κ B 経路の活性化との関連、(3) 潜伏感染モデルとしての U1 細胞の妥当性、(4) 他の潜伏感染細胞との相違点、(5) 他の作用機序の LRA との相乗効果の有無、(6) 将来的な臨床応用の可能性などを中心にして、さまざまな質疑がなされたが、申請者からは概ね適切な回答あるいは考察がなされた。本研究は、潜伏感染状態にある HIV-1 を ephedrine が TNF- α と相乗的に再活性化できる可能性を示したものであり、学位授与に値する研究として評価された。

審査委員長 感染・造血学担当教授

金子 (申)