

# Investigation of Inhibitory Factors for Early Step of Human Retrovirus Infections

長崎大学大学院生産科学研究科  
吉居（神山） 陽香

## 1. Biological evaluation of lamellarin $\alpha$ 20-sulfate analogues as potential anti-HIV-1 agents

ラメラリンは分子量 600~700 の多環芳香族海洋アルカロイドであり、現在までに骨格上の置換様式が異なる 40 以上のラメラリン類似体が軟体動物、被囊動物、海綿動物などから分離されている。ラメラリンは様々な生物活性をもつことが知られており、近年、lamellarin  $\alpha$  20-sulfate が Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) インテグラーゼの阻害活性を持ち、HIV-1 感染を抑制することが報告された。しかしながら上記の結果は recombinant ウイルスタンパク質を用いた *in vitro* 実験から得られたものであり、実際に細胞内で lamellarin  $\alpha$  20-sulfate が同様の活性を示すかどうかは不明であった。本研究では lamellarin sulfates の構造活性相関と、HIV-1 感染抑制メカニズムを明らかにするために 6 種類の合成 lamellarin sulfates が HIV-1 ベクター感染を抑制するかどうかを検証した。その結果、lamellarin 骨格と硫酸基が抗 HIV-1 活性に必須であり、硫酸基の位置と数は重要ではないことがわかった。また、lamellarin  $\alpha$  20-sulfate を含む全ての lamellarin sulfates は細胞内には取り込まれず、このことからインテグラーゼ阻害以外の感染抑制メカニズムが示唆された。Lamellarin sulfates は HIV-1 Env mediated cell-cell fusion を抑制したことから、HIV-1 の感染初期過程であるウイルス侵入のステップを抑制することにより HIV-1 感染を抑制することが新たにわかった。

## 2. Tetherin suppresses de novo productive infection during cell-to-cell infection of HIV-1

テザリンは宿主が持つ抗ウイルスタンパク質の 1 種である。テザリンはウイルス産生細胞膜上に HIV-1 ウイルスをつなぎとめることによりウイルス放出を阻止し cell-free 感染を抑制する。しかしながらテザリンが HIV-1 の生体内での主要な感染経路と考えられている cell-to-cell 感染を抑制するかという点に関して相反する報告が多数あり、明確にされていなかった。本研究ではウイルス産生細胞でのテザリン発現が HIV-1 cell-to-cell 感染を抑制するかどうか 2 つの実験系を用いて検証した。Flow cytometry を用いた実験系では HIV-1 Env による cell-cell fusion と de novo の HIV-1 感染を区別することができないことがわかった。一方、感染細胞でのみ luciferase を発現する新規の実験系では感染細胞のみを正確に検出でき、テザリンは HIV-1 cell-free 感染と同様に cell-to-cell 感染も抑制することがわかった。

### 3. Endosome acidification and cathepsin protease inhibitors suppress XMRV infection

マウス白血病ウイルス(MLV)はその宿主域から4つのグループ(Ecotropic, Amphotropic, Polytropic, Xenotropic)に分けられ、Ampho-, Poly-, Xeno-はヒトを含む多くの哺乳類に感染することができる。また近年、Xeno-MLV と相同性が高い新規のヒトレトロウイルスである xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV)が同定され、ヒトでの前立腺癌や慢性疲労症候群との関連性が疑われている。Eco-MLV 感染にはエンドソーム内の酸性化とタンパク質分解酵素であるカテプシンが必須であることが知られておりこれらの阻害剤は Eco-MLV 感染を抑制する。しかし Poly-, Xeno- MLV, XMRV 感染においては明らかにされていなかった。本研究では Poly-, Xeno-, XMRV- MLV 感染はエンドソーム内の酸性化およびカテプシンの活性化を必要とするのかどうかを検証した。Eco-, Ampho-MLV やエボラウイルス感染と同様に、Poly-, Xeno-, XMRV-MLV 感染も酸性化エンドソーム内で起こり、カテプシンを必要とすることがわかった。エンドサイトーシスを抑制することにより全ての MLV 感染は抑制されたことから、エンドソーム酸性化、カテプシン、およびエンドサイトーシス阻害剤は新規のヒトレトロウイルス感染抑制剤となりうることが示唆された。