

HIV-1 と APOBEC のせめぎ合い

佐藤 佳, 小柳 義夫

ヒト APOBEC3 タンパク質は、AIDS の原因ウイルス HIV-1 の複製を酵素活性依存的に強力に抑制する。一方で、HIV-1 がコードするウイルスタンパク質 viral infectivity factor (Vif) は、APOBEC3 タンパク質をユビキチン・プロテアソーム経路依存的に分解させることにより、APOBEC3 タンパク質による抗ウイルス活性を拮抗阻害する。これまで、培養細胞および組換えタンパク質を用いた *in vitro* における研究から、APOBEC3 タンパク質と HIV-1 Vif タンパク質の相互作用の詳細が明らかになってきている。しかしながら、内在的に発現する APOBEC3 タンパク質が、生体内 (*in vivo*) における HIV-1 複製過程においてどのような影響を与えているのか、また HIV-1 Vif はどのように作用しているのかについては不明な点が多い。本稿では、筆者らが開発した「ヒト化マウス」という小動物モデルを用い、生体内 HIV-1 感染ダイナミクスにおける宿主防御因子 APOBEC3 タンパク質と HIV-1 の相互作用・せめぎ合いについて概説する。

1. 抗 HIV-1 宿主防御因子としての APOBEC3 タンパク質

ヒト免疫不全ウイルス I 型 (human immunodeficiency virus type 1: HIV-1) はレトロウイルス科レンチウイルス属の一本鎖 (プラス鎖) の RNA ウイルスであり、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) の原因ウイルスとして知られている。1983 年に Luc Montagnier と Françoise Barré-Sinoussi によって AIDS の原因病原体として分離・同定¹⁾されて以来、現在までの HIV-1 感染症による累計感染者数は 7000 万人以上、2013 年末における全世界の HIV-1 感染者数は 3500 万人と推定されている (<http://www.unaids.org/globalreport/>)。

HIV-1 のゲノムサイズは約 10 kb 程度であり、九つの遺伝子をコードしている (図 1A)。また、HIV-1 はその複製過程において、さまざまなヒトの (細胞) タンパク質を利用することが知られている²⁾。一方、ヒトゲノムは、HIV-1 の複製を阻害する活性を有するタンパク質 (「宿主

防御因子 (restriction factor)」、あるいは「内因性免疫 (intrinsic immunity)」と呼ばれる) をコードしていることが明らかになってきている³⁾。その代表例として、本特集のトピックである APOBEC3 タンパク質が知られている。

ヒト APOBEC3 ファミリーは、七つのタンパク質 (APOBEC3A, B, C, D, F, G, H) から構成される (詳細は「緒言」図 1 を参照とする)。これらのタンパク質のうち、HIV-1 の主たる感染細胞であるヒト CD4 陽性 T 細胞に内在的に発現する APOBEC3F と APOBEC3G が特に強力な抗 HIV-1 効果を発揮することが、筆者らの研究を含めたこれまでの研究で明らかとなっている (なお、APOBEC3H も抗 HIV-1 活性を有していることが知られているが、これについては本稿後半で詳述する)^{4,5)}。

HIV-1 感染 CD4 陽性 T 細胞に内在的に発現する APOBEC3 タンパク質は、ウイルス産生の際にウイルス粒子に取り込まれ、新規の感染細胞へと持ち込まれる。そして、その細胞に持ち込まれた APOBEC3 タンパク質は、逆転写反応の過程で生成されるマイナス鎖 DNA 中のシトシン (cytosine: C) のアミノ基 (NH₂ 基) を、酵素反応により脱アミノ化する (図 1B 上段)。この脱アミノ化反応によって C はウラシル (uracil: U) へと変換される (C-to-U 変異)。HIV-1 のマイナス鎖 DNA 中の C-to-U 変異は、プラス鎖のグアニン (guanine: G) がアデニン (adenine: A) へと変換される G-to-A 変異として帰結する。このような APOBEC3 タンパク質の酵素反応によって、HIV-1 ゲノム

京都大学ウイルス研究所ウイルス病態研究領域 (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53)

Interplay between HIV-1 and APOBEC

Kei Sato and Yoshio Koyanagi (Laboratory of Viral Pathogenesis, Institute for Virus Research, Kyoto University, 53 Shogoin Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880569

© 2016 公益社団法人日本生化学会

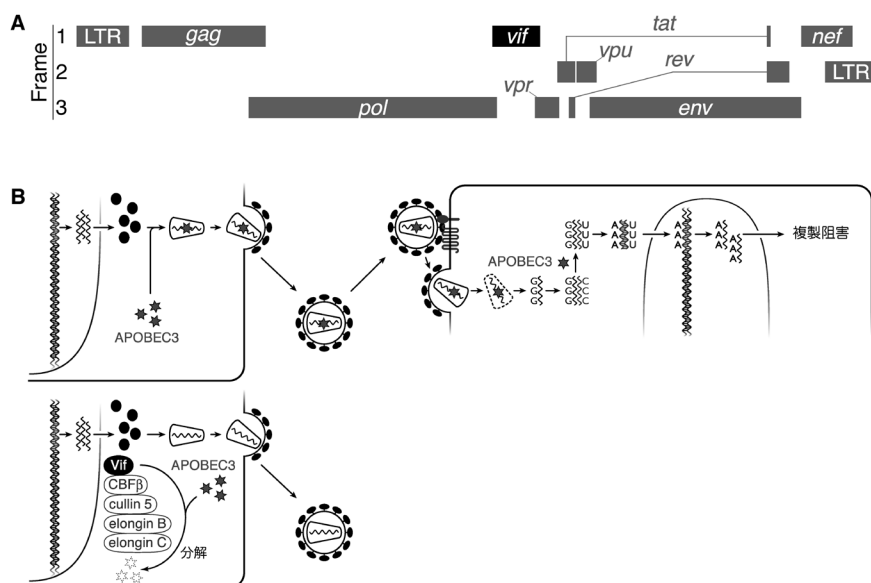


図1 宿主防御因子APOBEC3タンパク質とHIV-1 Vifタンパク質の相互作用

(A) HIV-1のゲノム構造とウイルス因子。HIV-1は、約10 kbのプラス一本鎖のRNAウイルスであり、九つの遺伝子をコードしている。そのうち四つの遺伝子 (*vif*, *vpu*, *vpr*, *nef*) は「アクセサリ遺伝子」と呼ばれる。これらウイルス因子の機能については、培養細胞を用いた実験系においてその分子メカニズムの詳細が解析されているが、これらの因子の重要性・必要性は、細胞の種類や培養状態などによって異なる。(B) APOBEC3タンパク質による抗ウイルス効果とHIV-1アクセサリタンパク質Vifによる拮抗阻害作用。Vif非存在下(図上段)において、ウイルス産生細胞内で発現するAPOBEC3タンパク質は、産生されるウイルス粒子に取り込まれ、次代の新規感染細胞に持ち込まれる。HIV-1の逆転写過程において、細胞性シチジン脱アミノ化酵素であるAPOBEC3タンパク質は、ウイルスのマイナス一本鎖DNAのシトシン(C)を脱アミノ化することによってウラシル(U)へと変換する。これにより、ウイルスのプラス鎖DNAのグアニン(G)はアデニン(A)へと変換される(G-to-A変異)。このG-to-A変異がウイルス遺伝子のミスセンス変異あるいはナンセンス変異となり、ウイルスの複製能・感染性を失効させる。一方、Vif存在下(図下段)においては、Vifは細胞性E3ユビキチンリガーゼ複合体であるcullin 5, elongin B/C, CBF-βを動員し、APOBEC3タンパク質をユビキチン-プロテアソーム経路依存的に分解することによって、APOBEC3の抗ウイルス効果を拮抗阻害する。

中にG-to-A変異が蓄積され、それらがナンセンス変異あるいはミスセンス変異となり、HIV-1の複製能・感染能を失効させる(図1B)。

2. アクセサリタンパク質Vif: 宿主防御因子APOBEC3のアンタゴニスト

九つのHIV-1遺伝子のうち、五つは構造・機能・調節タンパク質(Gag, Pol, Env, Tat, Rev)をコードしており、これらはすべてウイルス複製に必須である。これらに加え、HIV-1は、viral infectivity factor (Vif), viral protein U (Vpu), viral protein R (Vpr), negative factor (Nef)という四つのタンパク質をコードしており、これらは総じて「アクセサリタンパク質」と呼ばれる(図1A)⁶⁾。これまでの研究から、Vifは、Cullin 5, Elongin B/C, CBF-βなどの細胞由来のE3ユビキチンリガーゼ複合体を動員し、APOBEC3タンパク質をユビキチン/プロテアソーム経路依存的に分解することによって、APOBEC3タンパク質による抗HIV-1活性を拮抗阻害することが明らかとなっている⁷⁾。なお、本稿では詳細にはふれないが、たとえばVpuは別の抗HIV-1宿主防御因子tetherinを拮抗することなどがわかっている⁸⁾。つまり、Vifを含めたHIV-1のアクセサリ

タンパク質は、ウイルスの進化の過程において、ウイルス複製をより効率よく遂行するために必要に応じて獲得されてきたものと推察されている。なお、VifとAPOBEC3の構造生物学的な理解については岩谷らの稿「2. APOBEC3とVifの構造からみえてきたウイルス戦略」を参照されたい。

3. “ヒト化マウス”: HIV-1感染病態を再現する小動物モデルを用いたHIV-1とAPOBEC3の相克

1) ヒト化マウスモデルの作出^{9,10)}

上述のように、AIDSを含めたHIV-1感染症は、原因病原体の分離・同定から30年以上経った現在においても、多数の新規感染者を世界中で生み出し続ける喫緊の感染症である。1990年代後半にさまざまな作用機序の抗HIV-1薬が多数開発され、それによって多剤併用療法が導入され、HIV-1感染症に対する治療成績は劇的に向上した。しかしながら、HIV-1を生体から完全に排除(eradication)するための根治療法はいまだに確立されていない。その一因として、このウイルスの標的細胞がCD4陽性T細胞という比較的寿命の長い細胞であること、そして、HIV-1の宿主域がヒトに限られているために、HIV-1の感染病態を再現でき

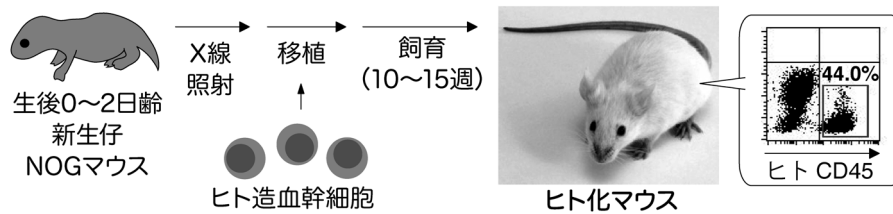


図2 ヒト化マウス

CD34陽性ヒト造血幹細胞の移植により、CD4陽性T細胞をはじめとしたヒト白血球（CD45陽性細胞）が1年以上にわたりレシピエントマウス（NOGマウス）体内に維持される。

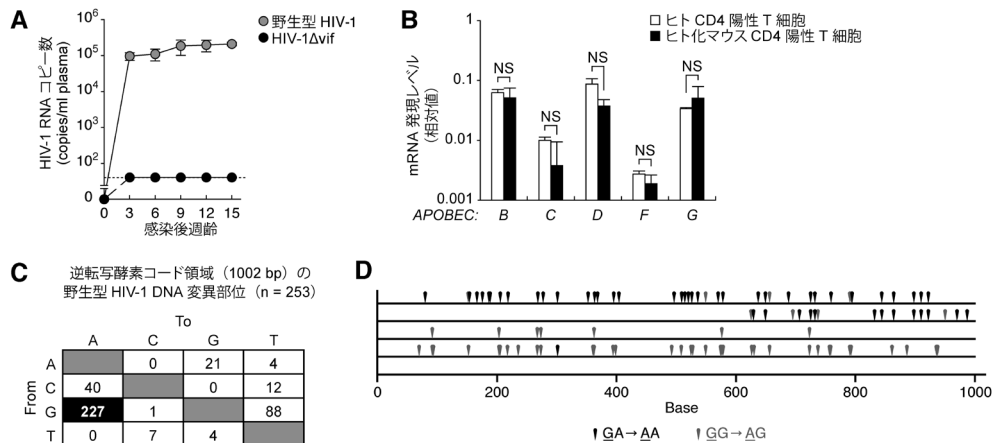


図3 *vif*欠損HIV-1感染ヒト化マウスを用いた解析

野生型 HIV-1 (グレー) と *vif*欠損 HIV-1 (黒) をそれぞれヒト化マウスに接種した。(A) 感染後15週齢までの血漿中の HIV-1 RNA コピー数。検出限界を点線で示す。(B) 健康人ヒト末梢血由来 CD4 陽性 T 細胞と、ヒト化マウス脾臓由来 CD4 陽性 T 細胞における *APOBEC3* 遺伝子の発現比較。それぞれの細胞を分取・単離し、*APOBEC3B, C, D, F, G* 遺伝子の発現レベルをリアルタイム RT-PCR により定量した。NS: no significant difference。(C, D) HIV-1 プロウイルス DNA 配列解析。感染後15週齢の野生型 HIV-1 感染ヒト化マウス脾臓より DNA を回収し、*pol* 領域 (1002 bp) の塩基配列解析を行った。確認された変異パターンのまとめ (C) と代表的な配列結果 (D) をそれぞれ示した。

る動物モデルが存在しなかったことがあげられる。

HIV-1 感染病態を再現できる新たな動物モデルを作製するために、筆者らは、重度複合免疫不全マウスである NOD/SCID/*Il2rg*^{-/-} マウス (NOG マウス; 実験動物中央研究所が作製¹¹⁾) にヒト CD34 陽性造血幹細胞を移植することにより、ヒト造血能を1年以上維持できる「ヒト化マウス」を作出した (図2)。作出したヒト化マウスは、HIV-1 の増殖を30週以上維持することが可能であり、また、末梢血中の CD4 陽性 T 細胞の漸進的減少に代表される HIV-1 感染病態を忠実に再現する^{12, 13)}。

これまで、株化細胞や初代培養細胞を用いた *in vitro* における詳細な実験解析から、HIV-1 複製過程におけるウイルスとヒトタンパク質との相互作用を、「ウイルスタンパク質と宿主防御因子の相互作用 (せめぎ合い)」として理解することが可能となってきた。一方、臨床検体などを用いた研究により、HIV-1 の病態発現原理についての知見も増えつつある。しかしながら、HIV-1 感染を持続的に再現できる適切な動物モデルがなかったため、培養細胞を用いたミクロな知見と、臨床から得られたマクロな知見をつなぐこと、すなわち、HIV-1 アクセサリータンパク質と宿主防御因子の生体内における相互作用、およびそれぞれの

機能については不明であった。筆者らは、リバースジェネティクス法を駆使して作製したさまざまなアクセサリー遺伝子欠損・変異体ウイルスとヒト化マウスモデルを用い、HIV-1 感染病態におけるアクセサリータンパク質と宿主防御因子の役割を明らかにしてきた。以下、これまでに得られている筆者らの知見の中で、特に APOBEC3 タンパク質と Vif の相克・せめぎ合いについて得られた最近の知見を紹介する。

2) *vif*欠損 HIV-1 感染ヒト化マウス¹⁴⁾

生体内 HIV-1 感染ダイナミクスにおける Vif と APOBEC3 タンパク質それぞれの機能を明らかにすることを目的として、筆者らはまず、リバースジェネティクス法によって *vif*欠損 HIV-1 (HIV-1Δ*vif*) を作製した。HIV-1Δ*vif* と野生型 HIV-1 をそれぞれヒト化マウスに接種した結果、野生型 HIV-1 は効率よく増殖したのに対し、HIV-1Δ*vif* はヒト化マウス内でまったく増殖しなかった (図3A)。また、ヒト健康人末梢血とヒト化マウス脾臓それぞれの CD4 陽性 T 細胞における *APOBEC3* 遺伝子 (*APOBEC3B, C, D, F, G*) の発現レベルをリアルタイム RT-PCR により定量した結果、測定したすべての遺伝子の発現レベルは、ヒトとヒト化マウ

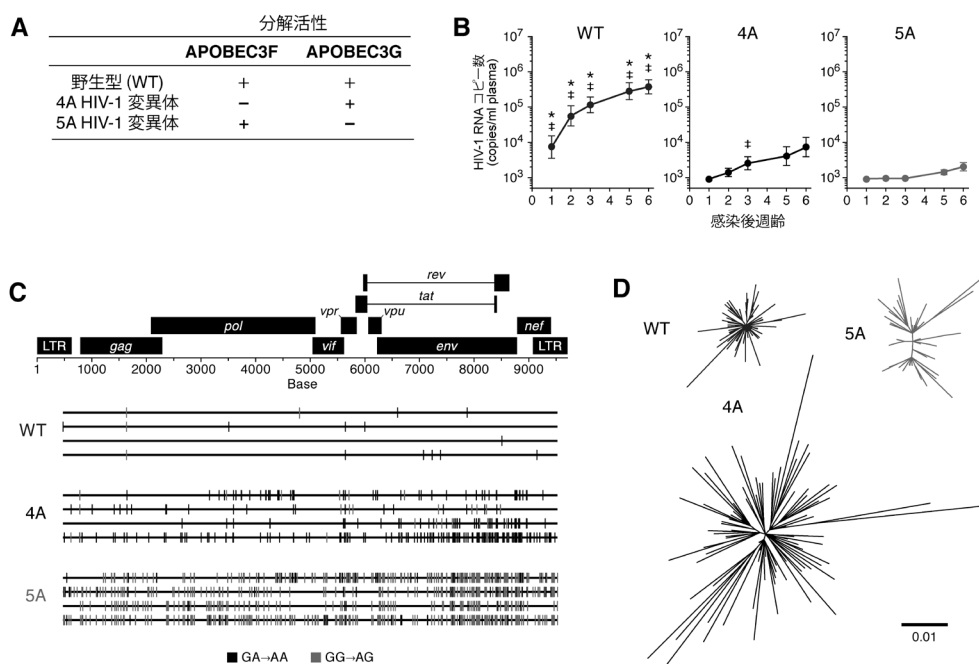


図4 *vif*変異 HIV-1 感染ヒト化マウスを用いた解析

野生型 HIV-1, 4A HIV-1 変異体, または HIV-1 変異体をそれぞれヒト化マウスに接種した。(A) 各ウイルスの APOBEC3F, APOBEC3G 分解活性。WT HIV-1 の Vif タンパク質は APOBEC3F, APOBEC3G とともに分解することができるが, 4A HIV-1 変異体は APOBEC3F を, 5A HIV-1 変異体は APOBEC3G をそれぞれ分解できない。すなわち, 4A HIV-1 変異体は APOBEC3F の, 5A HIV-1 変異体は APOBEC3G の抗ウイルス効果の影響のみを受ける変異体である。(B) 感染後6週齢までの血漿中の HIV-1 RNA コピー数。*: $p < 0.05$ (by Student's *t* test versus 4A HIV-1 変異体), ‡: $p < 0.05$ (by Student's *t* test versus 5A HIV-1 変異体)。(C) HIV-1 プロウイルス DNA 配列解析。感染後6週齢のヒト化マウス脾臓より DNA を回収し, HIV-1 プロウイルス DNA 全長の塩基配列解析を行った。その代表的な結果を示す。(D) HIV-1 ウイルス RNA 配列解析。感染後6週齢のヒト化マウス血漿より RNA を回収し, ウイルス RNA (ヒト化マウスで増殖しているウイルス) の *env* 遺伝子の塩基配列を single genome sequence 法によって解析した。得られた塩基配列を基に作成した系統樹を示す。

スで同等であった (図3B)。このことから, ヒト化マウス内のヒト CD4 陽性 T 細胞での内在性 APOBEC3 タンパク質の発現環境は, ヒトのそれを忠実に反映したものであることが確認された。

次に, 内在性 APOBEC3 タンパク質による抗ウイルス効果を評価するために, 感染後15週齢の感染マウスの脾臓から DNA を抽出し, HIV-1 のプロウイルス (ヒトゲノムに組み込まれたウイルス DNA) の配列を解析した。その結果, 顕著な G-to-A 変異が確認されたことから (図3C), ヒト CD4 陽性 T 細胞に内在的に発現する APOBEC3 タンパク質は, 生体内においても高効率に G-to-A 変異をウイルス配列に挿入することが示唆された。

上述のように, APOBEC3 タンパク質は HIV-1 ゲノムに G-to-A 変異を挿入するが, それぞれのタンパク質によって指向する隣接塩基配列が異なることが知られている。具体的には, APOBEC3F は GA-to-AA 変異 (変異する G の次の塩基が A) を, APOBEC3G は GG-to-AG 変異 (変異する G の次の塩基が G) をそれぞれ好む。配列解析したヒト化マウス内のプロウイルス DNA 断片を詳細に検討した結果, あるクローンは顕著な GA-to-AA 変異を, 一方で別のクローンは顕著な GG-to-AG 変異を有していることが確認された (図3D)。以上の結果から, 生体内の HIV-1 増殖に

おいて Vif は必須のウイルス因子であること, また, ヒト CD4 陽性 T 細胞に内在的に発現する APOBEC3 タンパク質は, 生体内においても強力な抗 HIV-1 効果を発揮する宿主防御因子であることが明らかとなった。

3) *vif*変異 HIV-1 感染ヒト化マウス⁹⁾

上述の筆者らの研究¹⁴⁾により, APOBEC3 タンパク質が生体内 HIV-1 増殖を強力に抑制することが明らかとなったが, どの APOBEC3 タンパク質, 特に APOBEC3F と APOBEC3G のいずれが特にウイルス増殖の抑制に寄与しているかは不明であった。これを明らかにするために, 筆者らは, APOBEC3F のみを分解できない変異体 Vif をコードする HIV-1 (4A 変異体) と APOBEC3G のみを分解できない変異体 Vif をコードする HIV-1 (5A 変異体) をリバーシジェネティクス法によってそれぞれ作製し (図4A), これらのウイルスをヒト化マウスに接種した。その結果, 4A 変異体および 5A 変異体のヒト化マウスにおける増殖効率は, 野生型 HIV-1 に比して有意に低く, また, 5A 変異体の増殖効率は, 4A 変異体のそれに比して有意に低かった (図4B)。また, APOBEC3G は特に GG→AG 変異を, APOBEC3F は GA→AA 変異をそれぞれ指向することが知られている。そこで, 感染後6週の脾臓における HIV-1 プロウ

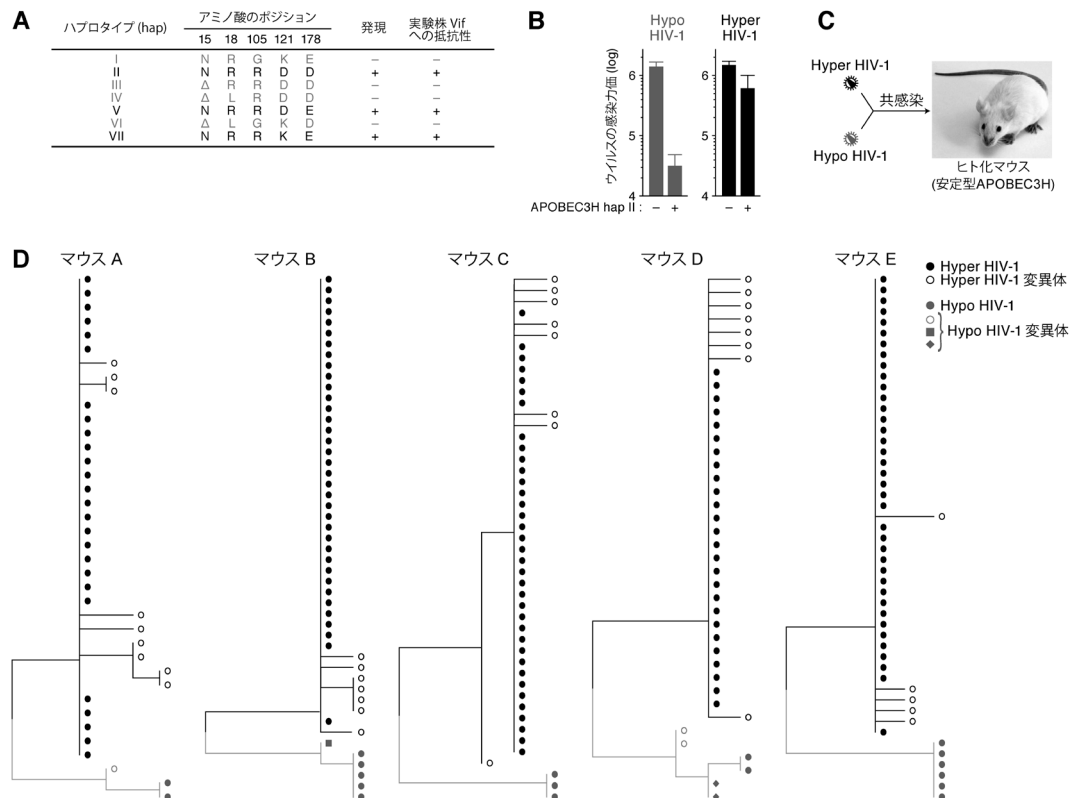


図5 *vif*変異 HIV-1 感染ヒト化マウスを用いた解析

(A) *APOBEC3H* の遺伝子型 (ハプロタイプ). *APOBEC3H* 遺伝子には七つの遺伝子型 (ハプロタイプ; hap) があることが知られており, ハプロタイプ II, V, VII は安定的に発現し, 実験株 Vif への抵抗性を示す. 一方, ハプロタイプ I, III, IV, VI はタンパク質が構造的に不安定であるためほとんど発現せず, また抗ウイルス活性も有さない. (B) Hyper HIV-1 と Hypo HIV-1. Hyper HIV-1 (図中右; 黒) は *APOBEC3H* を分解・拮抗阻害するのに対し, Hypo HIV-1 (図中左; グレー) は *APOBEC3H* を拮抗阻害することができない. (C, D) ヒト化マウスへの感染実験. ジェノタイピング PCR によって安定型 *APOBEC3H* を発現する遺伝子型であることを確認した 5 匹のヒト化マウスに, Hyper HIV-1 と Hypo HIV-1 を共接種した (C). (D) HIV-1 ウイルス RNA 配列解析. 感染後 6 週齢の 5 匹ヒト化マウス (マウス A~E) の血漿より RNA を回収し, ウイルス RNA (ヒト化マウスで増殖しているウイルス) の *vif* 遺伝子の塩基配列を RT-PCR/シーケンス法によって解析した. 得られた塩基配列を基に作成した系統樹を示す.

ウイルス DNA の全長配列を解析した結果, 4A 変異体 HIV-1 感染マウスでは GA→AA 変異が顕著に観察されたのに対し, 5A 変異体 HIV-1 感染マウスでは GG→AG 変異が顕著に観察された (図 4C). 以上の結果から, 生体内 HIV-1 感染動態において, ヒト CD4 陽性 T 細胞に内在的に発現する *APOBEC3F*, *APOBEC3G* はともに抗ウイルス活性を示すこと, また, *APOBEC3G* の抗ウイルス活性は *APOBEC3F* のそれよりも強力であることが示唆された. さらに興味深いことに, 血漿中のウイルス RNA (ヒト化マウスの体内で増殖しているウイルス粒子中の RNA) の配列を単一ウイルスゲノム配列解析した結果, 脾臓の細胞内のプロウイルス DNA で観察された変異パターンと異なっており, 特に 4A 変異体 HIV-1 感染マウスで増殖するウイルスが顕著に多様化していた (図 4D). これらの結果は, 以下のように解釈できる. *APOBEC3G* による GG→AG 変異はナンセンス変異を誘導しやすい [たとえば, TGG はトリプトファンをコードするコドンであるが, ここに GG→AG 変異が挿入されると TAG (終止コドン) へと置換される] のに対し, *APOBEC3F* による GA→AA 変異はナンセンス変異を

誘導しにくく, むしろミスセンス変異がウイルスゲノム内に蓄積される. すなわち, *APOBEC3F* は強力な抗 HIV-1 宿主防御因子であると同時に, ウイルスの多様化を促進する機能も有すると示唆される. この事実は, 薬剤耐性株や免疫逃避株の出現など, HIV-1 にとって有益な進化が *APOBEC3F* によって惹起される可能性を示唆している. 実際, 筆者らの研究により, 感染共受容体を CCR5 から CXCR4 に変化したウイルスが 4A 変異体 HIV-1 感染マウス特異的に出現すること, そして, その機能変異が *APOBEC3F* によって惹起されたものであることが明らかとなっている⁹⁾. さらに最近, 同様の結果が臨床検体においても確認されることが報告されている¹⁰⁾. 筆者らの結果は, *APOBEC3F* の活性がむしろウイルスに有益に働く可能性, すなわち, 宿主にとってもウイルスにとっても諸刃の剣である可能性を示唆している.

4) *APOBEC3H* の遺伝子多型と抗 HIV-1 効果

上述のように, *APOBEC3F* と *APOBEC3G* が生体内での HIV-1 増殖・複製に影響を与えることが明らかとなった.

これら二つに加え、APOBEC3HもHIV-1複製を抑制する活性を有していることが、これまでの研究から明らかとなっている¹⁵⁻¹⁷⁾。興味深いのは、*APOBEC3H*遺伝子には七つの多型（ハプロタイプ）がある点である（図5A）。七つのハプロタイプのうち三つの遺伝子型（ハプロタイプII, V, VII）のAPOBEC3Hは安定的に発現し、抗HIV-1効果を有するのに対し、残る四つの遺伝子型（ハプロタイプI, III, IV, VI）のAPOBEC3Hは、タンパク質として構造的に不安定であるため、ほとんど発現しない¹⁵⁻¹⁷⁾。さらに興味深いのは、抗ウイルス活性を示す三つの遺伝子型のAPOBEC3Hは、実験株・臨床分離株を含めたさまざまなVifによる分解に対して抵抗性を示す点である（図5A）¹⁵⁻¹⁷⁾。これは、ヒト集団における*APOBEC3H*遺伝子の多型により、HIV-1の流行・伝播過程において、VifがAPOBEC3H分解活性の獲得と欠失を繰り返しているためと考えられている。なお、*APOBEC3H*遺伝子の多型は人種によってばらつきがあり、アフリカ系のヒト（ネグロイド）の場合は約50%が安定型APOBEC3H（ハプロタイプII, V, VII）を有しているのに対し、アジア系（モンゴロイド）ではほとんど確認されない¹⁸⁾。

最近、安定型APOBEC3Hを分解する活性を有するHIV-1 vif遺伝子が、安定型*APOBEC3H*の遺伝子型のHIV-1感染者¹⁹⁾、および、培養細胞系を用いたウイルススクリーニング実験¹⁸⁾から同定された。そこで筆者らは、安定型APOBEC3Hを分解できるHIV-1（Hyper HIV-1）と、分解できないHIV-1（Hypo HIV-1）を、それぞれリバーシジェネティクス法により作製した（図5B）。また、ヒト化マウスの*APOBEC3H*遺伝子型をジェノタイピングPCR／シーケンス法により検討し、安定型APOBEC3Hを発現する遺伝子型のヒト化マウスを選別した。その後、安定型APOBEC3H発現ヒト化マウスにHyper HIV-1, Hypo HIV-1を混合・共感染し、どちらのウイルスがより効率よく増殖するかを検討した（図5C）。感染6週間における血漿中のウイルスRNA（ヒト化マウスの体内で増殖しているウイルス粒子中のRNA）の配列をRT-PCR／シーケンス法により検討したところ、用いた5匹の安定型APOBEC3Hを発現する遺伝子型のヒト化マウスすべてにおいて、Hyper HIV-1の優位な増殖が確認された（図5D）。以上の結果から、ヒトCD4陽性T細胞に内在的に発現する安定型APOBEC3Hもまた、生体内においてHIV-1複製を制御する宿主防御因子であることが実証された（中野、佐藤、小柳ら、論文投稿準備中）。

4. 今後の展望

本稿では、生体内HIV-1感染動態におけるHIV-1 Vifタンパク質と、宿主防御因子APOBEC3タンパク質の相互作用・せめぎ合いについて概説した。培養細胞系や分子細胞生物学的実験手法を駆使することにより、新たな宿主防御因子の同定や、Vifを含めたHIV-1アクセサリタンパク

質の機能に代表されるHIV-1複製のミクロな側面は、これからもより詳細に明らかになっていくものと思われる。一方、日々進歩している最先端の実験技術により、HIV-1感染症の新たな治療法・制御法の画策や病態発現原理の解明など、マクロな側面の知見も多数得られるものと考えられる。しかしながら、ミクロとマクロそれぞれの知見の集積のみで、HIV-1感染症の克服という課題の解決に至るのはきわめて困難である。本稿で紹介したヒト化マウスモデルは、培養細胞を用いてもたらされた知見をマクロな環境へと展開させること、あるいは、臨床で得られた知見をミクロな環境で検証することをそれぞれ可能とするプラットフォームである。ヒト化マウスモデルを用いた今後の研究により、ミクロな知見とマクロな知見を直結・融合し、HIV-1感染動態の実態を解明していくことが期待される。

文 献

- 1) Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., & Montagnier, L. (1983) *Science*, **220**, 868-871.
- 2) Brass, A.L., Dykxhoorn, D.M., Benita, Y., Yan, N., Engelman, A., Xavier, R.J., Lieberman, J., & Elledge, S.J. (2008) *Science*, **319**, 921-926.
- 3) Malim, M.H. & Bieniasz, P.D. (2012) *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2**, a006940.
- 4) Harris, R.S., Bishop, K.N., Sheehy, A.M., Craig, H.M., Petersen-Mahrt, S.K., Watt, I.N., Neuberger, M.S., & Malim, M.H. (2003) *Cell*, **113**, 803-809.
- 5) Zhang, H., Yang, B., Pomerantz, R.J., Zhang, C., Arunachalam, S.C., & Gao, L. (2003) *Nature*, **424**, 94-98.
- 6) Yamada, E., Yoshikawa, R., Nakano, Y., Misawa, N., Koyanagi, Y., & Sato, K. (2015) *Viruses*, **7**, 1373-1390.
- 7) Sheehy, A.M., Gaddis, N.C., & Malim, M.H. (2003) *Nat. Med.*, **9**, 1404-1407.
- 8) Van Damme, N., Goff, D., Katsura, C., Jorgenson, R.L., Mitchell, R., Johnson, M.C., Stephens, E.B., & Guatelli, J. (2008) *Cell Host Microbe*, **3**, 245-252.
- 9) Sato, K., Takeuchi, J., Misawa, N., Izumi, T., Kobayashi, T., Kimura, Y., Iwami, S., Takaori-Kondo, A., Hu, W., Aihara, K., Ito, M., An, D., Pathak, V., & Koyanagi, Y. (2014) *PLoS Pathog.*, **10**, e1004453.
- 10) Kim, E.Y., Lorenzo-Redondo, R., Little, S.J., Chung, Y.S., Phalora, P.K., Maljkovic Berry, I., Archer, J., Penugonda, S., Fischer, W., Richman, D.D., Bhattacharya, T., Malim, M.H., & Wolinsky, S.M. (2014) *PLoS Pathog.*, **10**, e1004281.
- 11) Ito, M., Hiramatsu, H., Kobayashi, K., Suzue, K., Kawahata, M., Hioki, K., Ueyama, Y., Koyanagi, Y., Sugamura, K., Tsuji, K., Heike, T., & Nakahata, T. (2002) *Blood*, **100**, 3175-3182.
- 12) Nie, C., Sato, K., Misawa, N., Kitayama, H., Fujino, H., Hiramatsu, H., Heike, T., Nakahata, T., Tanaka, Y., Ito, M., & Koyanagi, Y. (2009) *Virology*, **394**, 64-72.
- 13) Sato, K. & Koyanagi, Y. (2011) *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **236**, 977-985.
- 14) Sato, K., Izumi, T., Misawa, N., Kobayashi, T., Yamashita, Y., Ohmichi, M., Ito, M., Takaori-Kondo, A., & Koyanagi, Y. (2010) *J. Virol.*, **84**, 9546-9556.
- 15) Harari, A., Ooms, M., Mulder, L.C., & Simon, V. (2009) *J. Virol.*, **83**, 295-303.

- 16) OhAinle, M., Kerns, J.A., Li, M.M., Malik, H.S., & Emerman, M. (2008) *Cell Host Microbe*, **4**, 249–259.
- 17) Wang, X., Abudu, A., Son, S., Dang, Y., Venta, P.J., & Zheng, Y.H. (2011) *J. Virol.*, **85**, 3142–3152.
- 18) Refsland, E.W., Hultquist, J.F., Luengas, E.M., Ikeda, T., Shaban, N.M., Law, E.K., Brown, W.L., Reilly, C., Emerman, M., & Harris, R.S. (2014) *PLoS Genet.*, **10**, e1004761.
- 19) Ooms, M., Brayton, B., Letko, M., Maio, S.M., Pilcher, C.D., Hecht, F.M., Barbour, J.D., & Simon, V. (2013) *Cell Host Microbe*, **14**, 411–421.

著者寸描

●佐藤 佳 (さとう けい)



京都大学ウイルス研究所ウイルス病態研究領域講師。博士（医学）。

■略歴 1982年山形県に生る。2005年東北大学農学部卒業。10年京都大学大学院医学研究科修了（3年次早期修了），医学博士。日本学術振興会特別研究員PD，京都大学ウイルス研究所付属振興ウイルス研究センター特定助教，同研究所ウイルス病態研究領域助教を経て，15年より現職。

■研究テーマと抱負 ヒト化マウスモデルを用いたウイルス感染病態の解析，ウイルスと宿主の共進化・進化的軍拡競争原理の解析の2つを研究の主軸に，学生・スタッフと協力して日々研究に励んでいます。一緒に研究できるひと募集中です。

■ウェブサイト <http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/KoyanagiHP/>

■趣味 論文執筆。