



世界に先駆けて、エイズウイルスの増殖を制御するタンパク質の分子構造を決定。治療の標的となりうるポケット構造を発見。

この度、(独)国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター(室長・岩谷靖雅)、名古屋大学シンクロtron光研究センター(教授・渡邊信久)と名古屋大学大学院工学研究科(大学院生・北村紳悟)らとの共同研究チームは、エイズウイルス(HIV)の増殖を制御する細胞内タンパク質 APOBEC3C の分子構造を決定し、エイズ治療の新しい標的となりうる分子上のポケット構造を発見しました。

HIV 感染症の治療薬は劇的に進展しましたが、未だ根治には至っておらず、不断な新規薬剤開発が求められています。

そもそも、リンパ球内にはウイルスに対する防御タンパク質(APOBEC3 ファミリー)がありますが、HIVは自身が作り出す Vif というタンパク質によってAPOBEC3を分解してしまいます。そのため、HIVはその防御システムから逃れ、我々の体内で増殖してしまいます。世界的に Vif とAPOBEC3の相互作用を標的とした次世代型のエイズ治療薬の開発が進められていますが、両者の分子構造(タンパク質の形)が解明されておらず薬剤開発の行く手を阻んでいました。しかし、研究チームはAPOBEC3ファミリーのひとつAPOBEC3Cタンパク質の分子構造の決定に世界で初めて成功しました。さらに、遺伝子工学的技術を用いて、Vifが相互作用するAPOBEC3C上のポケット構造を見出しました。

今回の研究成果は、Vifが相互作用するポケットをふさぐことによってエイズウイルスによるAPOBEC3の分解を防ぐ薬の探索に道筋をつけ、新しいエイズ治療薬の開発に向けた動きをさらに加速するものと思われます。

本研究成果は、科学雑誌『Nature Structural & Molecular Biology』(9月23日付けの電子版)に掲載されます。

世界に先駆けて、エイズウイルスの増殖を制御するタンパク質の分子構造を決定。

治療の標的となりうるポケット構造を発見。

—新しい治療薬への応用に期待—

【ポイント】

- エイズウイルス (HIV) の増殖を制御する細胞内タンパク質のひとつ APOBEC3C の分子構造を決定しました。
- エイズ治療の新しい標的となりうる APOBEC3 分子上のポケット構造を発見しました。
- Vif が相互作用するポケットをふさぐことによってエイズウイルスによる APOBEC3 の分解を防ぐ薬の探索に道筋をつけ、新しいエイズ治療薬開発への期待が高まりました。

主たる研究者

名古屋大学大学院工学研究科 大学院生 北村 紳悟

名古屋大学シンクロトン光研究センター 教授 渡邊 信久

(独)国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 室長 岩谷 靖雅 (研究責任者)

【背景】

エイズウイルス (HIV) 感染症の治療薬は劇的に進展しましたが、未だ根治には至っておらず、生涯薬を飲み続けなければなりません。長期的な服薬により、副作用や薬が効かなくなる耐性ウイルスの出現が懸念されており、不断な新規薬剤開発が求められています。

我々の体のリンパ球内には、ウイルスに対する防御タンパク質 (APOBEC3 ファミリー) があります。HIV は自身が作り出す Vif というタンパク質によって APOBEC3 を分解します。そのため、HIV はその防御システムから逃れ、我々の体内で増殖してしまいます。そこで、世界的に多くの研究者が、Vif による APOBEC3 の分解を抑え、細胞が本来もつ防御システムを生かすことによってエイズウイルス増殖を抑制する薬の探索に取り組んでいます。ところが、両者の分子構造 (タンパク質の形) が解明されておらず薬剤開発の行く手を阻んでいました。

【研究の内容】

研究チームは、X 線結晶解析という手法により APOBEC3 ファミリーのひとつ APOBEC3C タンパク質の分子構造の決定に世界で初めて成功しました (図 1)。さらに、その分子構造情報を手掛かりに遺伝子工学的技術を用いて、Vif が相互作用する APOBEC3C 上のポケット構造を見出しました (図 1 右)。このポケット構造は、他の APOBEC3 にも保存されている証拠も示しました。

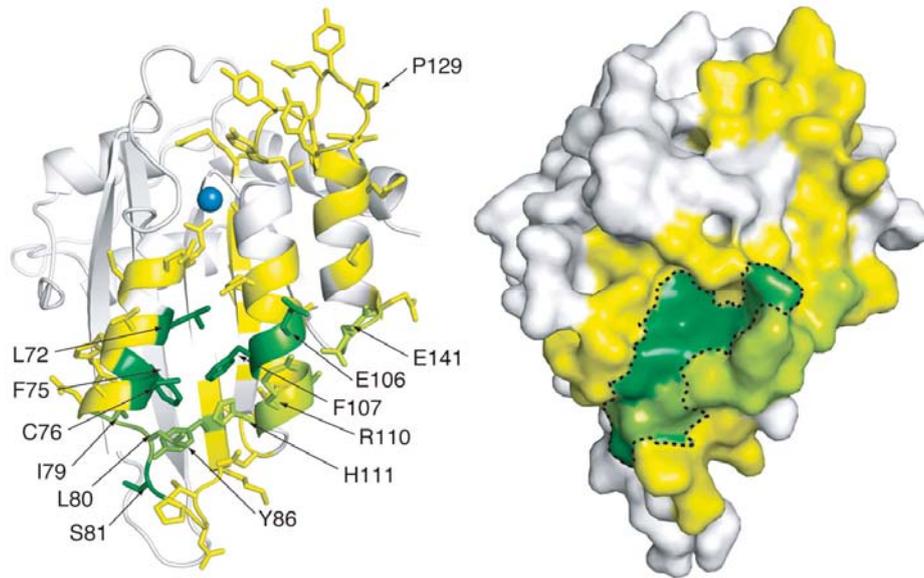
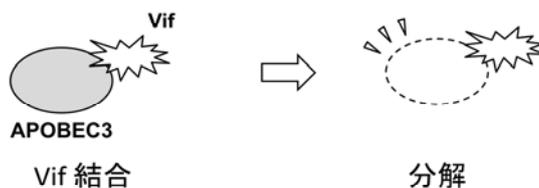


図1 X線結晶構造解析法によって決定した APOBEC3C タンパク質の分子構造
分子構造の2次構造表示(左図)では、Vif 結合に重要な残基(緑と黄緑)を示す。
タンパク質表面表示(右図)では、Vif が結合するポケット構造(点線囲)を示す。

【成果の意義】

本研究成果は、Vif が相互作用するポケットをふさぐことによってエイズウイルスによる APOBEC3 の分解を防ぐ薬の探索に道筋をつけ(図2)、新しいエイズ治療薬の開発に向けた動きをさらに加速するものと思われます。

①



②

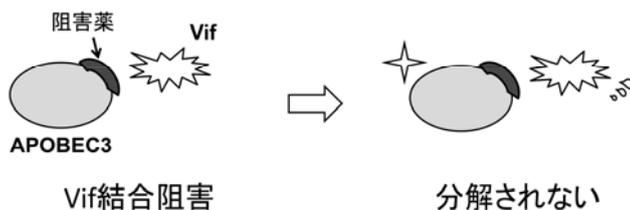


図2 阻害薬による APOBEC3 の分解を防ぐしくみ(イメージ図)

①ウイルス感染細胞では Vif が APOBEC3 と結合し分解する。②Vif が相互作用するポケットをふさぐ阻害薬によって APOBEC3 の分解を阻止する。

【用語説明】

- HIV: ヒトのリンパ球などに感染して免疫細胞を破壊し、最終的にはエイズを発症させるウイルスです。1型 (HIV-1) と2型 (HIV-2) があり、世界的 (日本でも) には、HIV-1 が99%以上を占めます。
- APOBEC3ファミリー: ヒト体内に存在し、侵入したHIVなどのウイルスの増殖を抑制するタンパク質の一種です。酵素活性をもちます。A、B、C、DE、F、G、Hの7種が存在します。
- APOBEC3C: APOBEC3ファミリーに属するタンパク質のひとつです。
- Vif: HIVがもつタンパク質のひとつで、感染細胞でウイルスから産生されます。APOBEC3の防御システムの破壊を誘導するタンパク質です。

【掲載雑誌名、論文名、著者】

雑誌名: Nature Structural & Molecular Biology (ネイチャー 構造分子生物学)

論文名: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding
(APOBEC3CのX線結晶構造とHIV-1 Vifタンパク質の結合表面)

著者名: Shingo Kitamura^{1,2}, Hirotaka Ode¹, Masaaki Nakashima^{1,2}, Mayumi Imahashi^{1,3},
Yuriko Naganawa¹, Teppei Kurosawa^{1,2}, Yoshiyuki Yokomaku¹, Takashi Yamane²,
Nobuhisa Watanabe^{2,4}, Atsuo Suzuki², Wataru Sugiura^{1,3} & Yasumasa Iwatani^{1,3}
北村紳悟 (大学院生)^{1,2}、大出裕高 (研究員)¹、中島雅晶 (大学院生)^{1,2}、
今橋真弓 (大学院生)^{1,3}、長縄由里子 (研究員)¹、黒沢哲平 (大学生)^{1,2}、横
幕能行 (医師&室長)¹、山根隆 (教授)²、渡邊信久 (教授)^{2,4}、鈴木淳巨 (准
教授)²、杉浦互 (部長)^{1,3}、岩谷靖雅 (室長)^{1,3}

所属: 1: (独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

2: 名古屋大学大学院工学研究科

3: 名古屋大学大学院医学系研究科

4: 名古屋大学シンクロトロン光研究センター