

## 千原 隆 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

HIV-1 タンパク質 Nefは抗炎症性 2 型マクロファージを選択的に活性化する  
(HIV-1 protein Nef selectively activates anti-inflammatory M2-type macrophages)

ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) に由来する複数のタンパク質 (Tat, gp120 及び Nef) がマクロファージ (MF) を活性化する事が知られており、これは HIV-1 感染が持続的な免疫活性化を誘導することの一因である可能性がある。一方で、そもそも MF は機能的に 2 つの集団、つまり炎症性の 1 型、そして抗炎症性の 2 型に大別され、そのバランスが炎症や免疫系の制御に寄与する事も知られている。申請者は、HIV-1 タンパク質が MF を活性化する意義を更に明確にする為に、HIV-1 タンパク質がこれら 2 つの MF に対して、異なった作用を示すか比較解析を行った。

まず検討した 3 種の HIV-1 タンパク質 (Tat, gp120 及び Nef) とも、1 型よりも 2 型 MF において強く MAP キナーゼ及び NF- $\kappa$ B 経路を活性化する事を見出した。中でも Nef による活性化が顕著であり、実際、シグナル活性化の解析結果と一致して、Nef は 1 型よりも 2 型 MF に早く取り込まれていた。また変異体を用いた解析から、Nef が 2 型 MF を活性化するには、N 末端の脂質修飾 (ミリスチル化) シグナルと中央部のプロリン残基に富む配列が重要である事が明らかとなった。一方、表現型の解析から、Nef が 2 型 MF からの炎症性サイトカイン・ケモカイン産生を増強する事、更に Nef が抗炎症性 2 型 MF を炎症性 1 型様の表現型を有する MF に変化させる事を新たに見出した。これらの事実から、HIV-1 感染における Nef 蛋白による MF を介した免疫活性化の機序を明らかにした。

審査における質疑では、1) HIV 感染における 1 型及び 2 型 MF の役割、2) 2 型 MF から 1 型 MF への移行の機序、3) これらの HIV 蛋白に対するレセプターに関してなどの質問が出され、おおむね適切な回答がなされた。本研究は HIV 感染症での MF と HIV の相互作用と病態との関係を解析した研究であり、学位授与に値する研究と評価された。

審査委員長 エイズ学 I 担当教授

