

論文の要約

氏名：木庭 隼達

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：ネコ TRIM 遺伝子の性状解析と抗レトロウイルス活性の検討

レトロウイルス感染症はヒトや家畜に広く流行し、医学や獣医学領域において古くから問題となっている。哺乳動物が普遍的にもつ抗レトロウイルス因子について解明することは、1) 防御因子の増強を図る戦略、2) 防御因子に競合するウイルス因子を阻害する戦略などによる新たな治療薬の開発につながると考えられる。近年、多くの抗レトロウイルス因子が同定されており、その1つとして TRIM タンパクが注目されている。

TRIM タンパクはN末端側に RBCC モチーフと称される3つのドメインを有し、ヒトやマウスにおいて70種類以上が同定されているファミリー分子である。保存性の高いRBCCモチーフに対してC末端のドメインは多様性に富んでおり、その種類によって11のクラスターに分類される。これらは細胞増殖や分化、アポトーシスなどの生体維持に関与している。また、多くのTRIMがインターフェロン（IFN）応答性を有し、ウイルス感染を制御する抵抗性因子としても注目されている。特にHIVをはじめとするレトロウイルスの複製制御には、複数のTRIMが深く関連する。ヒトやマウスではこれらTRIMを中心としたレトロウイルス感染症の病態解明に向けた研究が盛んに行われている。一方、レトロウイルス感染症のモデル動物として使用されているネコ科動物では、多くのTRIM遺伝子が同定されておらず、ネコTRIMタンパクのレトロウイルス感染制御機構には不明な点が多い。そこで本研究では、ネコにおけるTRIM遺伝子の同定と性状解析を行うとともに、抗レトロウイルス活性とそのメカニズムの一端を解明した。

単離したネコTRIM遺伝子は様々な組織において発現し、そのうち複数がIFN応答性を有することが明らかとなった。また、同定した因子にはすべてTRIMタンパクに認められる特徴的なドメインが保存され、これらはすべて細胞質に局在することが明らかとなった。さらに、TRIM25が抗FeLV活性を有することを示し、その機序としてユビキチン非依存的にウイルスRNAやウイルスタンパクの減少に関与する可能性が示唆された。これまでの報告から、TRIMによる抗レトロウイルス作用には炎症性シグナルの誘導が重要と考えられ、活性化される転写因子としてAP-1およびNFκBが知られている。本研究においてネコTRIM25も同様の機能を示すことを考え、これら転写因子の活性化について検討を試みたが、転写活性の誘導は微弱であった。従ってTRIM25による抗レトロウイルス活性には、AP-1・NFκB非依存的な機構が存在することが推察された。ヒトやマウスのTRIM25が持つ抗レトロウイルス活性は、本研究で対象にしたネコにおいても保存されていたことから、TRIM25は哺乳類に普遍的に存在する宿主防御因子である可能性が高いと考えられる。