

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		エイズウイルス適応進化過程の実証とその分子メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Investigation of the evolutionary process of AIDS virus			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)サトウ	名)ケイ	研究期間 B	2013～2015年
	漢字 CB	佐藤	佳	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	Sato	Kei	研究機関名	京都大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		ウイルス研究所・助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。) ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、エイズの原因ウイルスとして 1983 年に発見された (Barre-Sinoussi et al, <i>Science</i>, 1983)。分子系統学的解析から、パンデミック (世界的大流行) を引き起こした HIV-1 (HIV-1M) は、チンパンジーのウイルス SIVcpz が約 100 年前にヒトに適応進化することにより誕生した (Gao et al, <i>Nature</i>, 1999; Worobey et al, <i>Nature</i>, 2008) と考えられている。 新興病原性ウイルスの出現原理は、"off-the-shelf emergence"と"tailor-made emergence"のふたつに大別される (Homles, "<i>The evolution and emergence of RNA viruses</i>", Oxford Univ Press, 2009)。前者は「新宿主への適応性を旧宿主内で予め獲得していたウイルスが種間伝播した」こと、後者は「新宿主への適応性を新宿主への侵入後に変異・獲得した」ことにそれぞれ起因する。本研究では、申請者の作製したヒト化マウスモデル、培養細胞実験系、数理科学との学際融合研究手法により、新興ウイルスのヒトへの適応進化過程を実験的に再現し、その原理を解明することを目的とした。 本研究計画の遂行により、以下の成果が得られた。 1. Kobayashi et al., <i>J. Virol.</i>, 88(10):5881-7, 2014. 細胞性抗ウイルス蛋白質 APOBEC3G と APOBEC3F の抗ウイルス活性の作用機序が異なること、また、APOBEC3F による変異が非同義置換を誘導しやすく、ウイルスの多様化を促進することを明らかにした。 2. Ikeda et al., <i>Theor. Biol. Med. Model.</i>, 11(2):22, 2014. HIV 感染ヒト化マウスモデルにおけるウイルスの増殖率、感染細胞の死亡率を、実験ウイルス学と数理モデリングの学際融合研究により推定する手法を確立した。 3. Kobayashi et al., <i>Sci. Rep.</i>, 4:5529, 2014. 旧世界ザルと SIV (旧世界ザルを宿主とする HIV に近縁なウイルス) の共進化・進化的軍拡競争の原理を、実験ウイルス学と分子系統学の学際融合研究により明らかにした。 4. Sato et al., <i>PLOS Pathog.</i>, 10(10):e1004453, 2014. ヒト化マウスモデルを用い、細胞性抗ウイルス蛋白質 APOBEC3F がウイルスの多様化を促進し得ること、ウイルスにとって有益に作用し得ることを実証した。					
キーワード FA	エイズウイルス	適応進化	ヒト化マウス	HIV	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Quantification of deaminase activity-dependent and -independent restriction of HIV-1 replication mediated by APOBEC3F and APOBEC3G through experimental-mathematical investigation.							
	著者名 ^{GA}	Kobayashi et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Journal of Virology</i>					
	ページ ^{GF}	5881~5887	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	88
雑誌	論文標題 ^{GB}	Improving the estimation of the death rate of infected cells from time course data during the acute phase of virus infections: application to acute HIV-1 infection in a humanized mouse model.							
	著者名 ^{GA}	Ikeda et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Theoretical Biology and Medical Modelling</i>					
	ページ ^{GF}	22	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	11
雑誌	論文標題 ^{GB}	Characterization of red-capped mangabey tetherin: implication for the co-evolution of primates and their lentiviruses.							
	著者名 ^{GA}	Kobayashi et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Scientific Reports</i>					
	ページ ^{GF}	5529	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	4
雑誌	論文標題 ^{GB}	APOBEC3D and APOBEC3F potentially promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model.							
	著者名 ^{GA}	Sato et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>PLOS Pathogens</i>					
	ページ ^{GF}	e1004453	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	10

欧文概要^{EZ}

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) has been identified as the causative agent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1983 (Barre-Sinoussi et al, *Science*, 1983). In addition, molecular phylogenetic analyses have revealed that pandemic HIV-1 (HIV-1 group M) has emerged by zoonotic infection of simian immunodeficiency virus chimpanzee (SIVcpz) around 100 years ago (Gao et al, *Nature*, 1999; Worobey et al, *Nature*, 2008).

There are at least 2 modes for the emergence of novel pathogens/viruses: "off-the-shelf emergence" and "tailor-made emergence"(Homles, "*The evolution and emergence of RNA viruses*", Oxford Univ Press, 2009). The former means that the pathogens pre-adapted to the new hosts have already existed in the old hosts, while the latter indicates that mutations have acquired by the pathogens during adaptation process to the new hosts. In this study, we used three systems: (1) human hematopoietic stem cell-transplanted humanized mouse model, (2) cell culture system, and (3) experimental-mathematical investigation, and investigated the adaptive/evolutionary process of viruses into humans.