

## 第21回日本エイズ学会 学会賞（シミック賞）受賞研究

# HIV-1 Vif 研究から Cure 研究へ

## From HIV-1 Vif Research to Cure Research

高折晃史

Akifumi TAKAORI-KONDO

京都大学大学院 医学研究科 血液内科学

Department of Hematology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

日本エイズ学会誌 27: 119-121, 2025

このたびは、第21回日本エイズ学会学会賞（シミック賞）受賞の榮譽に浴しましたこと、望外の喜びであると同時に、関係各位に厚く御礼申し上げます。

### はじめに

#### 研究開始のきっかけ

まず、私の研究生生活の始まりは、2人の恩師、高月清先生と内山卓先生との出会いによります。ご存じのように、お二人は成人T細胞白血病（ATL）を新たな疾患概念として報告され、その後、本疾患がヒトレトロウイルスである成人T細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）により引き起こされることが明らかになりました。筆者は、大学院生時代に本疾患の研究に関わったことから、ヒトレトロウイルスとその関連疾患の研究に携わることになり、さらにその後、アメリカ留学時代にヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）に関する研究を開始しました。当時は、エイズはまだ治療のない致死的な疾患でしたが、私の留学中に現在の抗HIV-1療法が開発され、もはや不治の病でなく慢性疾患へととなりました。1996年にバンクーバーで開催された世界エイズ会議で、新規治療開発が熱狂的な興奮の中で報告された様子を経験したことが、私の研究者人生に大きな影響を与えています。今でもその際の感動を忘れることはできません。

### 1. HIV-1 Vif と APOBEC3 研究

米国より帰国後、京都大学助教として独立した際に、HIV-1 Vifを研究テーマとしました。理由は単純で、当時、① HIV-1複製が重要であったにもかかわらず、その機能がほぼ不明であったこと、② 日本での研究者が少なく、小さなラボでも対抗できると考えたからでした。他国の研究者同様、Vifの機能を規定する宿主因子の同定を試みて

いましたが、2002年、米国Malim先生のグループが、宿主因子APOBEC3Gを同定しました。APOBEC3は、その後次々と同定される抗HIV-1宿主因子（TRIM5, Tetherin, SAMHD1等）の先駆けとなる分子であり、元来細胞内に存在し、抗HIV-1活性を発揮する因子として、内因性免疫とわれわれは呼びました。そのメカニズムは、シチジン脱アミノ化酵素であるAPOBEC3Gが、標的細胞内で逆転写により産生された1本差DNAにC→Tの変異を導入し、最終的にHIV-1ゲノムにG→Aハイパー変異を導入することにより、ウイルス複製を阻害することが、われわれを始め4つのグループから報告されました<sup>1)</sup>。

一方Vifは、E3リガーゼ複合体を形成し、結合したAPOBEC3Gをユビキチン/プロテアソーム経路で分解・中和することが示されました<sup>2)</sup>。

その後、APOBEC3Gだけでなく、他のAPOBEC3も含めたAPOBEC3スーパーファミリーが、さまざまなウイルスを抑制すること<sup>3,4)</sup>、またウイルス側はそれぞれ特異的な方法を用いてAPOBEC3を中和していること<sup>4)</sup>が示され、APOBEC3蛋白とウイルス間の攻防が広く存在することが明らかになりました<sup>5)</sup>（図）。

その機能調節に関しても、PKAによるリン酸化がAPOBEC3GのVifへの抵抗性を付与すること<sup>6)</sup>、さらに、Vifの新たな機能として、細胞周期におけるG2期停止のメカニズムとそのウイルス学的意義を明らかにしました<sup>7,8)</sup>。

### 2. HIV-1 根治研究

ご存じのように、抗HIV-1療法の登場により、HIV-1は制御可能な慢性疾患となりましたが、ひとたび治療を中断すると必ずウイルスリバウンドがみられることから、治療は生涯継続しなければなりません。現在の世界中の研究者の最大のテーマはHIV-1感染症を治癒させることです。われわれのラボもこのテーマに取り組み、2つの蛍光色素を組み込んだHIV-1クローンを感染させることにより潜伏感染細胞を同定可能な系を用いて、CAGE（Cap Analysis of

著者連絡先：高折晃史（〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院 医学研究科 血液内科学）

2025年5月30日受付

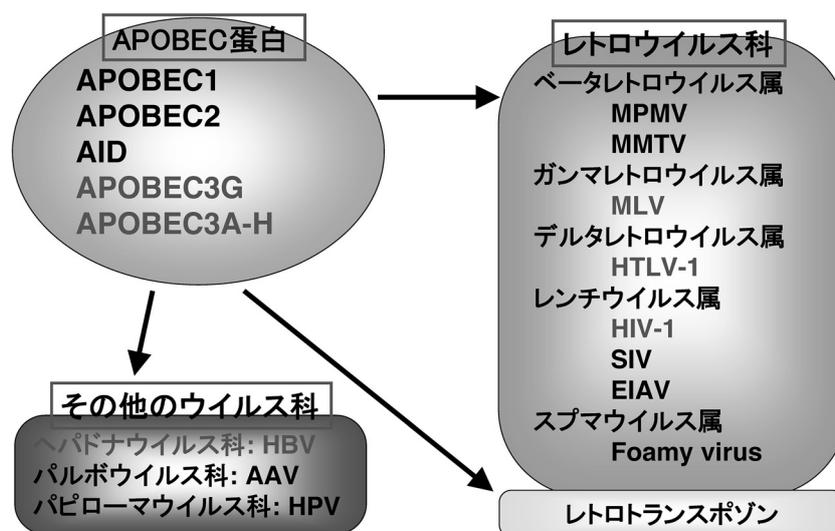


図 APOBEC 蛋白による抗ウイルス内因性免疫

Gene Expression) 解析を行い、潜伏感染に特異的に発現する分子を同定しました<sup>9)</sup>。さらに、本アッセイ系を用いて、CRISPR スクリーニングを実施、潜伏感染に関係する分子として複数のミトコンドリア関連遺伝子を同定し、現在その機能解析を継続しています。

## おわりに

私の研究生生活はヒトとの出会いや、ほんのささいなきっかけと、志を同じくする仲間を支えられてきたおかげであると信じています。セレンディピティは、どこにでも転がっており、与えられた場所で最大限の努力をすることが未来につながるというメッセージを添えさせていただきます。

最後になりましたが、これまでご指導いただいた先生方、ご協力いただいた共同研究者の方々、そして研究室の皆に厚く御礼申し上げます、本稿を締めくくりたいと思います。

**利益相反:** この論文に関する開示すべき利益相反はない。

## 文 献

1) Shindo K, *et al* : The enzymatic activity of CEM15/ APOBEC-3G is essential for the regulation of the infectivity of HIV-1 virion but not a sole determinant of its antiviral activity. *J Biol Chem* 278 : 44412-44416, 2003.

2) Kobayashi M, *et al* : Ubiquitination of APOBEC3G by an HIV-1 Vif-Cullin5-Elongin B-Elongin C complex is essential for Vif function. *J Biol Chem* 280 : 18573-18578, 2005.

3) Sasada A, *et al* : APOBEC3G targets human T-cell leukemia virus type 1. *Retrovirology* 2 : 32, 2005.

4) Abudu A, *et al* : Murine retrovirus escapes from murine APOBEC3 via two distinct novel mechanisms. *Curr Biol* 16 : 1565-1570, 2006.

5) Takaori-Kondo A : APOBEC family proteins: novel antiviral innate immunity. *Int J Hematol* 83 : 213-216, 2006.

6) Shirakawa K, *et al* : Phosphorylation of APOBEC3G by protein kinase A regulates its interaction with HIV-1 Vif. *Nat Struct Mol Biol* 15 : 1184-1191, 2008.

7) Izumi T, *et al* : HIV-1 viral infectivity factor interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 20798-20803, 2010.

8) Nagata K, *et al* : Critical role of PP2A-B56 family protein degradation in HIV-1 Vif mediated G2 cell cycle arrest. *Biochem Biophys Res Commun* 527 : 257-263, 2020.

9) Matsui H, *et al* : CAGE-seq reveals that HIV-1 latent infection does not trigger unique cellular responses in a Jurkat T cell model. *J Virol* 95 : e02394-20, 2021.

## 著者寸描

高折晃史 (たかおり あきふみ)



1986年3月 京都大学医学部卒業  
1986年6月 京都大学医学部附属病院(研修医)勤務  
1987年6月 静岡県立総合病院(内科医員)勤務  
1990年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程(内科学専攻)入学  
1995年3月 博士号取得(医博第1664号)  
1995年5月 米国UCSFグラッドストーン研究所研究員  
1999年11月 京都大学医学部附属病院第一内科医員  
2000年3月 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学 助教  
2008年4月 同 講師  
2010年7月 同 教授  
2015年4月 京都大学医学部附属病院がんセンター長  
2017年4月 京都大学医学部附属病院副病院長  
2023年4月 京都大学医学部附属病院病院長

### 賞 罰

1994年5月 日本血液学会奨励賞受賞  
2023年10月 日本学術会議連携会員  
2024年12月 日本エイズ学会学会賞(シミック賞)

### 国際誌の Editorial Board:

International Journal of Hematology (10/17/2016~Editor-in-Chief)  
International Journal of Clinical Oncology (10/25/2005~), Viruses (1/1/2009~), Frontiers in Virology (6/1/2010~),  
Microbiology and Immunology (7/1/2011~), The World Journal of Virology (1/01/2016~), Scientific Reports (7/01/2019~)

### 所属学会名:

日本血液学会(理事長, 評議員), 日本エイズ学会(理事長代行, 評議員), 日本HTLV-1学会(理事, 評議員),  
日本内科学会(評議員), 日本ウイルス学会(評議員), 日本癌学会(評議員), 日本免疫学会, 日本感染症学会,  
日本造血幹細胞移植学会, 日本リンパ網内系学会, 日本輸血・細胞療法学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学  
会, International AIDS Society, American Society of Hematology, The Myelodysplastic Syndromes Foundation