

氏 名	ズアン 張	フン 鳳	ミン 民
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	論 医 博 第 1749 号		
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当		
学位論文題目	Resistance to Friend Murine Leukemia Virus Infection Conferred by the Fv-4 Gene is Recessive but Appears Dominant From the Effect of the Immune System (マウスの Fv-4 遺伝子による Friend マウス白血病ウイルスの感染に対する抵抗性は劣性遺伝であるが宿主の免疫系の機能により優性遺伝のように見える)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 下 遠 野 邦 忠	教 授 桂 義 元	教 授 石 本 秋 稔

論 文 内 容 の 要 旨

レトロウイルスの感染性、病原性は宿主側の遺伝子により規定されているものが多い。マウスの Friend 白血病ウイルスは赤芽球性白血病を起こすレトロウイルスで、このウイルスの感染及び白血病発症に関与する宿主遺伝子が多数報告されている。その内、Fv-1, Fv-2, Fv-4 遺伝子は既に分子クローニングされ、分子レベルでその作用機構が解明されつつある。Fv-4 遺伝子は他の遺伝子より早く遺伝子が分離、クローニングされたが、その作用機構は分子レベルで証明されていないことが多い。

Fv-4 遺伝子は Friend 白血病ウイルスの他、すべての同種指向性白血病ウイルスの感染に、マウスに抵抗性を賦与する遺伝子で、マウスの12番染色体上にあり、Mendel の遺伝法則に従った優性遺伝子とされている。クローニングされた Fv-4 遺伝子はマウス白血病ウイルスの Pol 区域の 3' から env 全域に、3'LTR を含む内在性白血病ウイルスの断片であった。Fv-4 遺伝子を持つマウスのリンパ球細胞表面には、マウス白血病ウイルス env 遺伝子様糖蛋白質のつよい発現が見られた。これら Fv-4 遺伝子の生物学的解析から Fv-4 遺伝子の作用機構は、細胞表面上のウイルス感染に必要なレセプターに対する競合によりウイルス感染に抵抗性を賦与すると説明されるようになった。ところが、これまでに報告されてきた Fv-4 遺伝子関連の生物学的な知見は、これらの分子生物学的な解析からは説明困難な面が多い。Fv-4 遺伝子の抵抗性は *in vivo* のみの現象で培養細胞でははっきりしないことや、Fv-4 遺伝子産物がレセプターに結合していることが証明できない事など、Fv-4 遺伝子の実体は不明な点が多い。Fv-4 遺伝子をヌードマウスに導入した場合、Fv-4 遺伝子は劣性遺伝子として働くことが明らかになり、Fv-4 遺伝子による抵抗性は免疫系の関与がある事が示唆されている。

本論文では Fv-4 遺伝子のマウス白血病ウイルスに対する抵抗性には宿主の免疫系の関与があることを明らかにした。これまで成熟マウスでは Fv-4 遺伝子の Heterozygote Fv-4^{F/-} マウスは Fv-4 遺伝子の Homozygote Fv-4^{F/F} マウスと同様に抵抗性であると報告されてきた。今回、新生児 Fv-4^{F/-} マウスにウイルスを感染させたところ、Fv-4^{F/F} マウスは完全な抵抗性を示したが、Fv-4^{F/-} マウスでは4週間以内に全マウスに白血病を発症をみたことから、免疫系の未熟な新生児では Fv-4 遺伝子は劣性遺伝子であることが明らかになった。4週令の Fv-4^{F/-} マウスや Fv-4^{F/F} マウスは、ウイルス感染に対して両者とも完全抵抗性であることより、4週令マウスでは優性遺伝のよう見え、これは免疫能の成熟によると考えられた。4週令マウスでの Fv-4 遺伝子の発現様式に免疫の関与があることを確認するため、4週令 Fv-4^{F/-} マウスと Fv-4^{F/F} マウスに免疫抑制剤 FK 506 投与して後にウイルスを感染させたところ、Fv-4^{F/-} マウスはウイルスが感染し白血病が発生すること明らかになった。ちなみに、Fv-4 遺伝子の発現の FACS 解析を行ったところ、新生児や FK-506 処理マウスにおいても、正常成熟マウスと同様に発現が認められた。Fv-4 遺伝子の生物学的機能発現に Fv-4^{F/-} マウスと Fv-4^{F/F} マウスに差のあることは、Gene dosage 効果と考えられる。FACS の解析において抗 Fv-4 抗体 FITC 染色を直接法と間接法で比較したところ、Fv-4^{F/-} マウスと Fv-4^{F/F} マウスでは、間接染色の場合明らかに Fv-4^{F/-} マウスでは Fv-4 抗原の発現が弱

いことが明らかにされ、この Fv-4 遺伝子産物の量的な差が抵抗性発現の差として現れたものと考えられる。

以上の実験成績より Fv-4 遺伝子は本来は劣性遺伝子であるが宿主の免疫達の機能により優性遺伝子のように見えると考えられる。

論文審査の結果の要旨

レトロウイルスのマウスモデル実験系として利用される Friend 白血病ウイルスは、マウスに赤芽球性白血病を起こすウイルスである。このウイルスのマウスにおける感染性、病原性は多くの宿主遺伝子に支配されており、中でも野生マウス由来とされる Fv-4 遺伝子は Friend ウイルスに対して完全な抵抗性をマウスに賦与する事が知られている。分子クローニングされた Fv-4 遺伝子の構造から、Fv-4 遺伝子の抵抗性発現機構は、細胞のウイルスに対するレセプターを、ウイルスと Fv-4 遺伝子産物が競合するためと考えられてきた。しかし、これまでの研究で Fv-4 遺伝子産物が直接レセプターに結合している証明はない。Fv-4 遺伝子は動物実験では優性遺伝子として働く強い抵抗性が知られているが、*in vitro* の培養細胞では抵抗性は弱く、*in vivo* では宿主の免疫能など他の因子の関与により優性遺伝子の様に見えることが考えられてきた。Fv-4 をヌードマウスに導入したところ、Fv-4 はヌードマウスでは劣性遺伝子であることが明らかになった。免疫能の弱い新生児マウスや免疫抑制剤 FK506 処理マウスの解析から、Fv-4 遺伝子をヘテロに持つマウスでは宿主の免疫能の作用により一見優性遺伝子の様に見えることが明らかにされた。以上の研究はレトロウイルスに対する抵抗性遺伝子の作用機構の解明に貢献し、ヒトをも含めたレトロウイルスによる疾患の予防治療法の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年2月28日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。