

氏 名	ラ ミン タ ヤー LA MIN TA YAR
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2074 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Induction of B-cell Lymphoma in BALB/c nude mice with an ecotropic, B-tropic helper virus present in the MAIDS virus stock. (マウス免疫不全症ウイルスの同種嗜好性介助ウイルスによるBALB/cヌードマウスのB リンパ球性白血病の誘発) (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 日 合 弘 教 授 下 遠 野 邦 忠 教 授 石 本 秋 稔

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトエイズのモデル動物実験系として、マウス免疫不全症 (MAIDS) ウイルスを利用したマウスの実験系がある。MAIDS ウイルスは、マウスに強い免疫不全症を引き起こし、ヒトエイズの症状とも共通点が多い。ヒトのエイズ患者にはBurkitt型の白血病の発生が報告されているが、MAIDSウイルスの感染マウスもリンパ性白血病になることが多い。MAIDSウイルスは病原性ウイルスと考えられる欠損型ウイルスとその介助ウイルスからなり、マウス白血病ウイルス群に属すレトロウイルスである。介助ウイルスは、B-tropicのマウス白血病ウイルスでマウスには病原性はないと報告されてきた。

本論文では、MAIDSウイルス感染マウスの末期に見られる白血病の発生に、介助ウイルスの関与の有無について検討した。MAIDSの実験系としてはC57BL/6とBALB/cマウスの系があり、MAIDSの発症したC57BL/6やBALB/cマウスはB-リンパ球の異常増殖による脾腫とリンパ球の肥大が顕著で、その脾細胞をヌードマウスに移植すると稀に移植可能な白血病を伴っていることが明らかにされている。C57BL/6やBALB/cのadultヌードマウスはMAIDSウイルスに抵抗性であることから、MAIDSの発症にはTリンパ球の存在が必要であると考えられている。著者らは、新生児BALB/cヌードマウスにMAIDSウイルス(LP-BM5)を感染させたところ、脾腫とリンパ腺の肥大が発生したので、その細胞をヌードマウスに移植を行った。非ヌードのBALB/cマウスの脾腫細胞を移植した場合は、稀にしか移植性はないがBALB/cヌードに発生した脾腫の細胞はほぼ全例ヌードマウスに移植が可能であった。MAIDSウイルスの介助ウイルス(BM5 eco)のみを新生児BALB/cヌードマウスに感染させたところ、LP-BM5ウイルス感染の場合より1~2ヶ月遅れて、16匹中14匹のnu/nuマウスに脾腫とリンパ腺の肥大が認められ、ヌードマウスへの移植も全例可能であった。nu/+マウスには14匹中1匹に脾腫が認められた。介助ウイルスによる発症ヌードマウスには腫瘍性細胞の強い肝臓内増殖が認められた。細胞表面マーカーによる検索ではこれら可移植性細胞はB-リンパ球系であった。B-リンパ球系であることは免疫グロブリンheavy chain geneや、T-cell receptor geneのrearrangementの検討においても確認された。MAIDSウイルス(LP-BM5)で発生した白血病細胞はMAIDSウイルスの両成分を産生していることより、どちらのウイルスが白血病発生に直接関与したかは明らかではない。介助ウイルス(BM5 eco)によって発生した可移植性白血病細胞は介助ウイルスのみを産生していることが明らかにされ介助ウイルスによってB-リンパ球性白血病が発生したと考えられる。

以上のデータより介助ウイルスは単独でヌードマウスに白血病を起こすことが明らかになり、ヌードマウスの免疫不全症下での日和見発癌と考えられる。すなわち、MAIDSウイルスをC57BL/6やBALB/cマウスに感染させた場合、欠損性ウイルスにより免疫不全状態が発生し、その免疫不全状態下で、介助ウイルスにより日和見発癌が発生したと考えられる。MAIDSウイルスによる白血病発生は、内在性の癌関連遺伝子のウイルスによる活性化が考えられるが、日和見発癌に特異的な癌関連遺伝子の存在も考えられ、今後の検討課題となった。

論文審査の結果の要旨

マウス免疫不全症ウイルスは、ヒトエイズ研究のモデル動物実験系として利用されてきた。マウスのエイズウイルスは、マウスに強い免疫不全症を引き起こし、最後には白血病の発生を伴い死亡することが多い。マウスのエイズウイルスは免疫不全症を起こす欠損型ウイルスと、その介助ウイルスとからなる。

介助ウイルスは普通のBALB/cマウスに単独で感染させても病原性はなく、その機能は明らかではなかった。

本論文では、これまで病原性の明らかではなかった介助ウイルスをBALB/cヌードマウスの新生児に接種したところ、同系マウスへ移植可能なB-リンパ球性の白血病が高率に発生することが明らかになった。この実験により、マウスエイズウイルスによる白血病の発生は、欠損型ウイルスによる免疫不全状態下での介助ウイルスによって起こった日和見発癌であることが明らかになった。

以上の研究は、ヒトエイズにおける日和見感染症や、日和見発癌機構の解明に貢献し、ヒトエイズの治療法の改善に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年1月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。