

氏 名	ミヤザト パオラ Miyazato Paola
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3040 号
学位授与の日付	平 成 19 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 内 科 系 専 攻
学位論文題目	De Novo Human T - Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of Human Lymphocytes in NOD - SCID, Common γ - Chain Knockout Mice. (非肥満性糖尿病／重症複合免疫不全／共通 γ 鎖欠損マウスにおけるヒトリンパ球へのヒト T 細胞白血病ウイルス I 型の新規感染)
論文調査委員	(主 査) 教 授 下 遠 野 邦 忠 教 授 生 田 宏 一 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであり母乳等を介した感染の後に約60年という長い潜伏期間を経て約5%のキャリアに ATL を起こす。HTLV-I は遊離ウイルスによる感染は極めて高率が悪く感染細胞から細胞へという経路を経て感染を拡大することが知られている。HTLV-I は感染後、調節遺伝子の作用により新規感染と感染細胞のクローナル増殖により感染細胞数を増加させると考えられているが、in vivo での実験が困難であるために解析に限界があった。

非肥満性・重症複合免疫不全・共通 γ 鎖欠損マウス (NOD-SCID/common γ -chain knock-out (NOG) マウス) は効率良くヒト細胞・組織を移植できるモデル動物として利用されている。我々はヒト末梢血単核球を NOG マウスに移入した後にマイトマイシン C 処理した HTLV-I 産生細胞を接種することにより生体内における HTLV-I 感染の解析を行った。感染後、PCR によって HTLV-I プロウイルスが検出され感染が成立したことが示された。プロウイルス量の測定により感染細胞数は経時的に増加すること、CD4 陽性 T リンパ球に多く感染しているが CD8 陽性 T リンパ球にも感染を認めた。HTLV-I 感染によって CD4 陽性メモリー T リンパ球の増加が認められた。生体内では tax 遺伝子の転写は抑制されていたが培養により tax 遺伝子の発現増強が認められキャリアと同様の状況にあることが示された。また HTLV-I プロウイルスの組み込み部位を inverse PCR 法により同定すると NOG マウス体内で HTLV-I 感染細胞のポリクローナル増殖が起こっていた。HTLV-I 感染直後に逆転写酵素阻害剤 (Tenofovir, Azidothymidine) を投与することにより HTLV-I 感染の阻止が可能であった。感染後、1 週間で tenofovir を投与した場合にはプロウイルス量は対照群と変わらず、感染細胞数の維持に新規感染は必要ではなく HTLV-I 感染細胞の増殖が主であることが示された。このことから感染後、クローナル増殖が早期に感染細胞増加の原因となっていることが明らかとなった。

以上の結果から、NOG マウスを使った HTLV-I 感染系はキャリアにおける状態と類似しており、その有用性が示唆された。逆転写酵素阻害剤は生体における HTLV-I の新規感染を阻止することが明らかとなり感染予防法としての有効性が示された。また HTLV-I 感染成立後には新規感染よりも主にクローナル増殖が感染細胞数を維持しており HTLV-I 感染の特性が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) は感染細胞から細胞へという経路で感染を拡大するが、生体内での実験が困難であるために解析に限界があった。

非肥満性・重症複合免疫不全・共通 γ 鎖欠損マウス (NOG マウス) にヒト末梢血単核球を移入した後にマイトマイシン C 処理した HTLV-I 産生細胞を接種することにより生体内における HTLV-I 感染を解析した。プロウイルス量の測定か

ら HTLV-I 感染細胞数は経時的に増加し CD4 陽性 T リンパ球に多く感染していた。プロウイルスの組み込み部位を inverse PCR 法により同定すると感染細胞のポリクローナル増殖が起こっていた。HTLV-I 感染直後に逆転写酵素阻害剤を投与することにより HTLV-I 感染の阻止が可能であったが、感染後、1 週間で逆転写酵素阻害剤を投与した場合にはプロウイルス量は変わらず、感染細胞数の維持に新規感染ではなく HTLV-I 感染細胞の増殖が主であることが示された。逆転写酵素阻害剤は生体における HTLV-I 新規感染を阻止することが明らかとなり感染予防法としての有効性が示された。また感染成立後には新規感染よりも主にクローナル増殖が感染細胞数を維持しており HTLV-I 感染の特性が明らかとなった。

以上の研究は HTLV-I 感染初期過程の解明、HTLV-I 感染予防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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年12月6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。