

氏 名	ア フ ジ ャ ン バ タ ー ル 阿 不 江 帕 塔 爾
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1828 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 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	Two Dominant Host Resistance Genes to Pre-B Lymphoma in Wild-derived Inbred Mouse Strain MSM/Ms (野生由来近交系 SM/Ms マウスの二つの Pre-B リンパ腫抵抗性遺 伝子に関する研究)

(主 査)
論文調査委員 教 授 芹 川 忠 夫 教 授 石 本 秋 稔 教 授 日 合 弘

論 文 内 容 の 要 旨

著者らは、非胸腺型リンパ腫を高率に発症する SL/Kh 系マウスについて、詳細なウイルス遺伝学的、免疫細胞学的解析を行い、リンパ腫発生に関わるウイルス側および宿主側の遺伝的要因ならびにリンパ腫好発系のリンパ造血系の特性を明らかにすることを目的とした。SL マウスは日本で樹立されたリンパ腫好発系マウスである。導入後約半世紀を経て現在 SL/Kh, SL/Ni, SL/Am と SL/QDj の 4 亜系が存在している。これらの間には生物学的、遺伝学的にかなりの差異が認められる。申請者は SL ファミリーの歴史ならびにその相互関係を明らかにした。SL/Kh マウスは内在性 C 型レトロウイルスも生後間もなくから大量に発現している。これらのウイルスは宿主域から ecotropic, xenotropic virus の 2 型に分けられる。ecotropic virus については Akv env をプローブとして EcoRI 消化 DNA をサザン分析したところ 8 kb 以上のバンド 6 本が検出された。SL/Kh のリンパ腫発生には 6 本のうち 27 kb EcoRI 断片 (Emv-11) の発現が不可欠であることを明らかにされた。リンパ腫の発生は多段階的であり、その各段階は多くの宿主遺伝子の影響を受ける。我々の一連の研究はリンパ腫の発生、病型、潜伏期間の長さなどは宿主遺伝要因により支配されていることを明らかにしてきた。著者らは更にリンパ腫抵抗性遺伝子を探索するため、SL/Kh とリンパ腫嫌発系近交系マウスとの交配系を作成し、内在性ウイルスの発現、ウイルス抵抗性遺伝子、自然発生リンパ腫を観察した。BALB/c, C57BL/10, NZB と A/J のように Fv-1^b の系統との F1 hybrids ではウイルスならびにリンパ腫は Fv-1^b によって抑制された。C3H, CBA/N, SJL, DBA/2 と MSM/Ms などの Fv-1^a の系統との F1 hybrids ではウイルスの発現が高いレベルで見られるが、リンパ腫の発生は極めてまれであった。このことはたとえウイルスの発現を許してもリンパ腫の発生を抑制する優性抵抗性因子が存在することを示している。さらに、申請者は SL/Kh とは遺伝的に最も遠い距離にある MSM/Ms 系と SL/Kh 系の交配系を作成しリンパ腫発生に関与する遺伝子を探索した。この結果、MSM/Ms には SL/Kh の内在性ウイルスにより発生する Pre-B リンパ腫を抑制する二つの優

性抵抗性遺伝子 Msmr-1, Msmr-2 があり, それぞれ第17, 18染色体上にマップされた。Msmr-1 の局在する部位には MHC が局在する。SL/Kh の MHC haplotype は q であり I-E 遺伝子欠損がある。一方 Msmr-2 の局在する部位には多くのサイトカイン遺伝子や li 遺伝子座など有力な候補遺伝子が存在する部位である。全ての退交配世代をこの両遺伝子についてタイピングをした結果, 両遺伝子のいずれか一つが存在する場合, リンパ腫の発生は完全に抑制されることが明らかになった。すなわち, 両遺伝子が SL/Kh 由来のアレルのホモである場合にのみリンパ腫が発生していることが明らかになった。ヒトでは, Msmr-2 に相当する部位は MDS, 白血病の患者では突然変異, 欠損, 転座などしばしば観察されている。

論文審査の結果の要旨

申請者はリンパ腫抵抗性遺伝子を検索するため, リンパ腫好発系 SL/Kh と嫌発系との交配系を作成し, 内在性ウイルスの発現, 自然発生リンパ腫を観察した。BALB/c, C57BL/10, NZB と A/J のように Fv-1^b の系統との F1 hybrids ではウイルスならびにリンパ腫は Fv-1^b によって抑制された。C3H, CBA/N, SJL, DBA/2 と MSM/Ms などの Fv-1^a の系統との F1 hybrids ではウイルスの発現が高いレベルで見られるが, リンパ腫の発生は極めてまれであった。このことはたとえウイルスの発現を許してもリンパ腫の発生を抑制する優性抵抗性因子が存在することを示している。さらに SL/Kh と MSM/Ms 系との交配系を作成し抵抗性遺伝子を検索した。この結果, MSM/Ms には SL/Kh の Pre-B リンパ腫を抑制する二つの優性抵抗性遺伝子 Msmr-1, Msmr-2 があり, それぞれ第17, 18染色体上にマップされた。全ての戻し交雑仔では両遺伝子のいずれか一つが存在する場合, リンパ腫の発生は完全に抑制されることが明らかになった。

この研究はリンパ腫の発生に関わる遺伝的抵抗性機構の一端を明らかにし, 発癌の宿主要因の理解に寄与するところが大い。

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8年12月9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。