

11. マウスレトロウイルス感染と発症： 宿主因子による制御機構

宮澤 正 顯

はじめに

筆者に与えられた Overview のテーマは「動物のレトロウイルス」—宿主因子による制御機構—であるが、全ての動物レトロウイルスに関して宿主因子による感染・発症制御機構の全体像をまとめるだけの能力は筆者にはない。また、この領域の研究は、長年に亘って特にトリとマウスのレトロウイルスの系で発展してきた経緯があり、筆者自身もマウスレトロウイルスを用いて宿主因子の解析に携わってきた。そこで本総説では、マウスレトロウイルスを用いた研究の成果を中心に、宿主因子によるレトロウイルス感染と発症制御の仕組みを概説し、今後に残された問題を指摘してみたい。

ウイルス粒子の標的細胞への吸着とウイルスレセプター

細胞レベルでのウイルス粒子複製は、標的細胞への粒子吸着から始まる。ウイルス粒子の標的細胞表面への吸着には、細胞表面の糖タンパク質や糖脂質、及び細胞外マトリクス分子などと、ウイルス粒子被膜の糖タンパク質との物理化学的な相互作用（特に生理的 pH での荷電の違いに伴うもの）も重要な役割を示すが、何と言っても大切なのは、標的細胞表面のウイルスレセプターと粒子被膜糖タンパク質との特異的な結合に始まる分子間相互作用である。

レトロウイルス粒子の標的細胞への吸着・侵入過程において、細胞表面でレセプター分子と相互作用を行うのは被膜糖タンパク質の SU 分子である。C-型マウスレトロウイルスの宿主域は、粒子吸着に関与する細胞表面レセプター

分子の構造と、種間でのそれらレセプター群の発現の差に基づいて、大きく4種類に分類される（図1）。同種指向性（ecotropic）ウイルスはマウスとラットの細胞にしか感染しないが、これはこのタイプのウイルスに対するレセプター分子である mCAT 1 がマウスとラットの細胞でしか発現していないためである。mCAT 1 は、陽性荷電アミノ酸のトランスポーター分子であることが知られている¹⁻³。一方、マウス個体またはマウス細胞から分離されるのに、マウスの細胞には感染性を示さず、ラット・ミンク・ウサギ・ヒトなど、マウスにとって異種の細胞に感染性を示す一群の C-型レトロウイルスがあり、これらを異種指向性（xenotropic）ウイルスと呼ぶ。xenotropic ウイルスのレセプターは G-タンパク結合性レセプター分子の一種と考えられる XPR 1 である⁴⁻⁶。マウス細胞はこの分子の発現を欠いているため、xenotropic ウイルスが感染しない。マウスの染色体上には、現存各系統の祖先の個体に起こった生殖細胞へのレトロウイルス感染によって生じたと考えられる内在性プロウイルスが多数存在する。それらのうち、プロウイルス遺伝子構造から polytropic と分類される一群は、通常それ単独でウイルス粒子を発現することはないが、ecotropic ウイルスの感染細胞では、その *env* 遺伝子を含む領域が内在性 polytropic ウイルスのそれと置換された、組換え型の感染性粒子が生じることがある。そのような組換え型ウイルス粒子の多くは、元の ecotropic ウイルスと異なり、ミンクやウサギなど異種の細胞にも感染性を示すようになるが、これは内在性 polytropic ウイルスの *env* 遺伝子産物が XPR 1 と結合できるためである。このように ecotropic ウイルスの *env* 遺伝子領域が内在性 polytropic ウイルスのそれと組換わることによって生じた感染性粒子は、しばしばミンク CCL64 (Mv 1 Lu) 細胞に特異的な変性フォーカスを形成するため、以前は mink cell focus-inducing (MCF) ウイルスと呼ばれていた。XPR1 遺伝子には種間で、またマウスという種内でも亜種によって多型性があり、このことが感染性 MCF ウイルスの宿主域が分離株毎に種々の相違を示す原因となっている⁷。

一方、野生マウスからはマウス細胞にもマウス以外の種

近畿大学医学部免疫学教室（〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2）

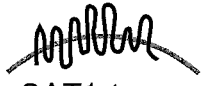


Regulation of retroviral replication and Pathogenesis by host factors

Masaaki Miyazawa, M. D., D. M. S.

Department of Immunology Kinki University School of Medicine

377-2 Ohno-Higashi Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan

TEL : 072-367-7660 E-mail : masaaki@med.kindai.ac.jp

Host range groups	Infectivity to cells of					Cell surface receptor
	Mouse	Rat	Mink	Rabbit	Human	
Ecotropic	+	+	-	-	-	 mCAT1 (cationic AA transporter)
Xenotropic	-	+	+	+	+	 XPR1 (G-protein coupled receptor?)
Polytropic	+	+	+	+	-	
Amphotropic	+	+	+	+	+	 Pit2 (Pi transporter)

組換えによる宿主域拡大

↑ 干渉 ↓

図1 マウスレトロウイルスレセプターと宿主域。同種指向性 (ecotropic), 異種指向性 (xenotropic), 多指向性 (polytropic) および両指向性 (amphotropic) ウイルスの各種由来細胞への感染性と, 細胞表面ウイルスレセプターの構造模式図。

の細胞にも感染性を示す両指向性 (amphotropic) のレトロウイルスが分離されることがあるが, このタイプのウイルスはその遺伝子塩基配列の点でも生物活性の点でも, 内在性 polytropic ウイルスや組換え型 MCF ウイルスとは全く異なるものである。amphotropic ウイルスのレセプターとしてピロリン酸トランスポーターである Pit2 が同定されている⁸⁻¹⁰⁾。

レセプターレベルでの干渉現象

レトロウイルス SU 分子はそのレセプター結合ドメインで細胞表面のウイルスレセプターに結合し, 立体構造変化を経て, TM 分子によるウイルス被膜と細胞表面原形質膜との融合を誘発せしめる。ここで, 細胞表面レセプター上で SU 分子と競合するような分子が標的細胞そのものに発現していたり, レセプター近傍に高濃度で存在していれば, いわゆる干渉現象によりウイルス粒子の吸着を阻害することが出来る。このように細胞外から吸着しようとするレトロウイルス粒子とレセプターの競合を起こす宿主側の蛋白質として, 内在性レトロウイルス *env* 遺伝子産物がある。最も良く知られた例は *Fv-4* 遺伝子であろう。*Fv-4* はもともと野生マウスで見出された外来性フレンド白血病ウイルス感染に対する抵抗性因子で, その実体は欠損型内在性同種指向性ウイルスの *env* 遺伝子そのものである^{11,12)}。フレンド白血病ウイルスなど, 外来性同種指向性ウイルス粒子の SU 分子と *Fv-4* 遺伝子産物とが mCAT1 レセプターに対する結合で競合を起こすため, *Fv-4* 遺伝子保有マウスはこれらウイルスに対して感染抵抗性となると考えら

れている¹³⁾。但し, *Fv-4* 遺伝子産物を強く発現するマウスでも *nu* (ヌード) 遺伝子をホモに導入して T リンパ球欠損状態にするとフレンドウイルスに対する抵抗性が減弱することが知られており¹⁴⁾, 後に考察するように宿主免疫反応によるウイルス粒子或いはウイルス感染細胞の排除とレセプターレベルでの標的細胞侵入阻害との間には, 相互に補完する働きがあると考えられる。

Fv-4 程には広く知られていないが, これによく似た作用機序を持つと考えられる宿主遺伝子として *Rmcf* がある。これは, 前述の組換え型 MCF ウイルスの接種による白血病誘発に対する抵抗性を支配する宿主遺伝子であるが, 抵抗性の *Rmcf^r* 遺伝子型を持つ系統と感受性の *Rmcf^s* 遺伝子型を持つ系統とで, 赤芽球系細胞表面に発現する内在性 polytropic ウイルス *env* 遺伝子産物の抗原性 (即ちアミノ酸配列) が異なる¹⁵⁾。即ち, *Rmcf^r* 遺伝子型を持つ系統のマウスの赤芽球系細胞は, その表面に 617 と呼ばれるモノクローナル抗体と反応する内在性レトロウイルス *env* 遺伝子産物を発現しており, 逆に, *Rmcf^s* 遺伝子型を持つ系統のマウスは, その赤芽球系細胞表面に 18-6 と呼ばれるモノクローナル抗体と反応する内在性レトロウイルス *env* 遺伝子産物を発現している。まだ厳密な分子レベルでの証明はないが, これまで報告された実験結果は XPR1 レセプターレベルでの競合によって説明可能である。

ウイルス粒子コアの細胞質内侵入から プロウイルスの組込まで

内在性レトロウイルス遺伝子産物と外来性感染性レトロ

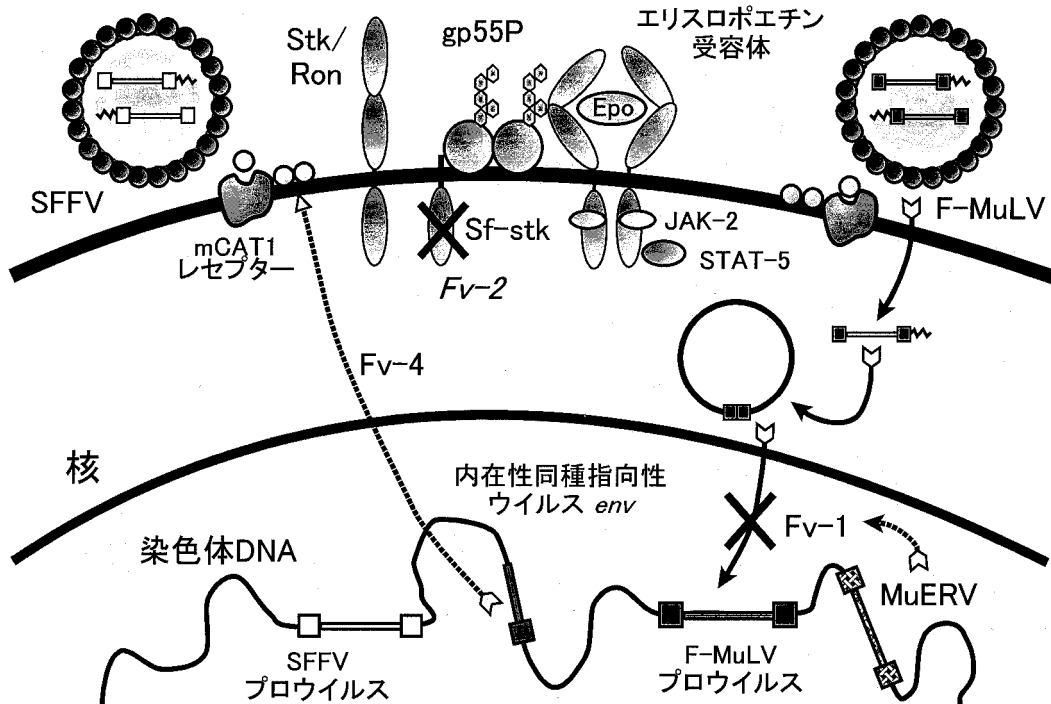


図2 フレンド白血病ウイルス複合体の細胞への感染・組込みと、宿主遺伝子産物による制御。

ウイルスとの競合・干渉は、何も細胞表面のレセプターレベルのみで起こるわけではない。最近その分子実体が明らかになったもう一つのフレンド白血病ウイルス抵抗性遺伝子 *Fv-1* は、以前からその産物が、ウイルスゲノムの逆転写によって生じた染色体組込前の DNA-タンパク複合体 (preintegration complex) と相互作用するものと考えられていた (図 2)。 *Fv-1* 遺伝子多型は、もともとマウスという種内での系統差により、同種指向性ウイルスの特定の株に対する感受性に差が認められる現象として記載されたものである。即ち、ある特定の同種指向性マウスレトロウイルスは、例えば NIH Swiss マウスには高い感染性を示すが、BALB/c マウスに感染させるためには数十倍から千倍の感染価を必要とし、逆に BALB/c マウスには容易に感染するが、NIH Swiss マウスには感染が成立しにくい同種指向性ウイルス株も存在する。細胞側から見ると感染抵抗性が優性であって、(NIH Swiss × BALB/c) F_1 マウスは何れのウイルス株にも抵抗性を示す。そこで、NIH Swiss マウスに代表される系統は *Fv-1^{mn}* の遺伝子型を有し、BALB/c や C57BL/6 などの系統は *Fv-1^{mb}* の遺伝子型を持つと定義された。

NIH Swiss マウスに感染しやすい N-tropic ウイルスと BALB/c マウスに感染しやすい B-tropic ウイルスの遺伝子レベルの比較から、同種指向性ウイルスの N-または B-指向性を決定しているウイルス側の要因は *gag* 遺伝子産物 (CA) のアミノ酸配列であることが明らかにされた。一方、宿主であるマウス細胞側で発現する *Fv-1* 遺伝子の

本態は、それまで知られていなかった種類の内在性レトロウイルスあることが明らかにされたが¹⁶⁾、その遺伝子塩基配列は、むしろヒト染色体上の内在性レトロウイルス (Human endogenous retroviruses: HERVs) の一種、HERV-L に類似していた。そこで、*Fv-1* を含む HERV 類似マウス内在性レトロウイルスを、これまで知られていたマウス内在性レトロウイルスと区別する意味で MuERV と呼んでいる¹⁷⁾。

Fv-1 遺伝子産物がどのようにして外来性レトロウイルスの染色体組込と競合するかは明らかではないが、大変興味深いことに、マウス細胞で見られる *Fv-1* 遺伝子効果と基本的に同じ干渉現象は、ヒトなどマウス以外の種の細胞内でも観察される。即ち、*Fv-1* 類似の遺伝子は広く哺乳類全体で保存されていると考えられ、哺乳動物以前の祖先から維持されているレトロウイルス感染抵抗性機構である可能性がある¹⁸⁾。

感染細胞の増殖制御

一般にウイルスゲノム内にオンコジーン (*v-onc*) を持たないレトロウイルスによる腫瘍発生の機構として、LTR の *cis* 組込 (promotor insertion) による宿主染色体 (細胞) オンコジーン (*c-onc*) の発現増強や、いわゆるがん抑制遺伝子内部へのプロウイルス組込による insertional mutagenesis が知られている。一方、ウイルス遺伝子産物そのものが感染細胞の増殖を誘導する作用を持つ場合がある。その例として良く知られているのは、フレンド白血病

表 1

Genes	Chromosomal Location	Resistant Allele	Susceptible Allele (s)	Phenotypes influenced
<i>Rfv-3</i>	15	<i>Rfv-3^r</i> (C57BL)	<i>Rfv-3^s</i> (A, BALB/c)	Recovery from viremia Kinetics of neutralizing antibody production
<i>Rfv-1</i>	17, <i>H2 D</i>	<i>D^b</i>	<i>D^d, D^k, D^q, D^{bm14}</i>	Cytokine production by CD 4 and CD 8 T-cells ?
<i>Rfv-2</i>	17, <i>Q/TL</i>	<i>Qa-1^a, Tla^a</i>	<i>Qa-1^b, Tla^{b,c}</i>	Rates of recovery from leukemic splenomegaly
<i>H2 A</i>	17	<i>A_β^b</i>	<i>A_β^d, A_β^k, A_β^{bm12}</i>	T _H response to an N-terminal gp70 epitope
<i>H2 E</i>	17	<i>E_β^b</i> (in combination with <i>E_β^{d or k}</i>)	<i>E_β^k</i>	T _H response to a C-terminal gp70 epitope

ウイルス複合体を構成する脾臓局巣形成ウイルス (spleen focus-forming virus: SFFV) の *env* 遺伝子産物 (gp55) である。

フレンド白血病レトロウイルス複合体 (FV) は、複製欠損性 (*gag* 及び *pol* 遺伝子に広範な欠失を持つ) の SFFV と、完全な複製能を持つが、それ自身は急性病原性を持たない同種指向性フレンドヘルパーレトロウイルス (F-MuLV) とから構成される。FV 複合体は血管内皮細胞や赤芽球前駆細胞、巨核球などに感染し複製するが¹⁹⁾、赤芽球前駆細胞に感染した場合のみその増殖と終分化を強く誘導する。このため、感染1週間から2週間で脾臓は著しく腫大し、末梢血のヘマトクリットが増加する。感染赤芽球系細胞の増殖と終分化を誘導するのは SFFV の働きであり、その *env* 遺伝子産物 gp55 がエリスロポエチンレセプター (EpoR) と相互作用して細胞内にシグナル伝達が起こると理解されている。

ところが、C57BL/6 または C57BL/10 マウスは、高い感染価の FV を接種しても脾腫を発症しない。これら系統の持つ FV 誘発脾腫抵抗性遺伝子が *Fv-2* である。長らく不明であった *Fv-2* 遺伝子の実体が最近明らかにされたが、それは造血系細胞で発現するレセプター型チロシンキナーゼ *Stk* の短縮型 (Sf-*stk*) であった²⁰⁾。即ち、抵抗性の *Fv-2^r* アリルでは *Stk* 遺伝子イントロンに3塩基の欠失があり、その部に存在するプロモータの機能が欠損するため、細胞外ドメインを欠いた短縮形 Sf-*stk* が発現しない。よって、C57BL/6 など抵抗性アリルがホモ (*Fv-2^{r/r}*) のマウスでは、感受性系統のマウスで発現する Sf-*stk* 分子が欠損していることになる。このことが gp55 による赤芽球系細胞の増殖誘導とどのように関係するかは今のところ完全には明らかにされていない。しかし少なくとも、SFFV 感染赤芽球では gp55 と Sf-*stk* とが複合体を形成している

らしいこと、これに伴い、細胞内に何らかのシグナル伝達が起こっているらしいことは示されている²¹⁾。

宿主免疫応答による制御

一般に *v-onc* を持たないレトロウイルスの感染による腫瘍発生には、感染性ウイルスを新生仔に接種し、長い潜伏期を待つことが必要である。これは、長期にわたるウイルス血症の持続と、内在性レトロウイルスとの組換え型形成による利用可能レセプター数の拡大 (mCAT 1 のみならず、XPR 1 を介しても感染できるようになる) が、promotor insertion や insertional mutagenesis による発がんに必要な染色体組込部位の増大に必須であるためと理解されている。勿論、宿主側に免疫応答が成立し、ウイルス粒子そのものやウイルス感染細胞が体内から排除されてしまえば、ウイルス血症はそれ以上持続しない。従って、新生仔接種の意味するところは、免疫学的寛容の誘導によるウイルス中和抗体産生や細胞性免疫反応の抑制にあると考えることが出来る。実際、染色体上に (正常自己構成成分として) 内在性の同種指向性プロウイルスを持つ AKR マウスでは、出生直後からウイルス血症が持続し、リンパ腫の自然発症が起こる。また、多くの系統のマウスでは、肝細胞で内在性異種指向性ウイルスの *env* 遺伝子産物が発現するが、正常血清成分として分泌されるこの SU 分子に対しては、通常免疫反応は起こらない。例外的にこの内在性プロウイルス発現産物に免疫応答を起こす系統のマウスは、「自己免疫病変」を自然発症する²²⁾。

フレンド白血病レトロウイルス複合体は他のレトロウイルスと異なり、既に免疫系の完成した成体マウスへの接種によって急性かつ致死性の赤芽球系白血病を誘発することが出来る。勿論、FV 誘発白血病の発症には、前項までに述べたウイルス粒子の吸着・侵入、細胞内でのウイルス複

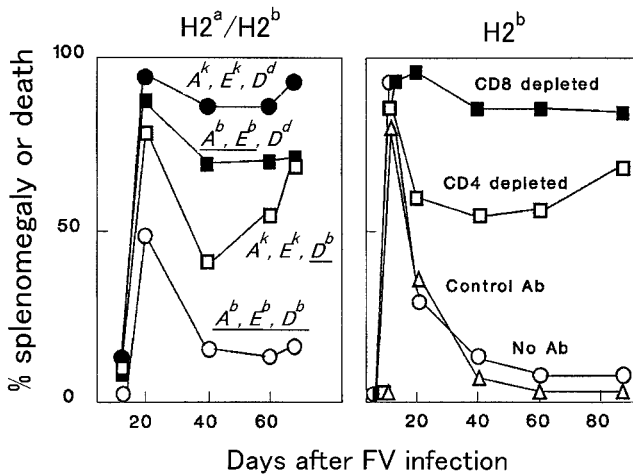


図3 MHC内に染色体交叉のあるマウス(左),あるいは特定のTリンパ球サブセットを除去したマウス(右)における,フレンドウイルス複合体誘発白血病の発症経過。

製,そしてSFVVによる赤芽球系細胞増殖誘導を制御する全ての宿主遺伝子が発症に有利に働くことが必要であるが,それらの条件が全て整っていても,なお宿主側の免疫応答が強く起こる場合には,初期の脾腫が生じる前に体内からFVが排除されてしまったり,一旦増殖を始めた感染赤芽球系細胞が数週間のうちにその数を減じ,脾腫の「自然退縮」が起こるといった現象が観察される。

多数の近交系が樹立され,特定の染色体領域のみが互いに異なるcongenic系統,特定の部位で染色体交叉の起こったrecombinant系統,単一遺伝子の突然変異系統やトランスジェニック及び標的遺伝子ノックアウト個体が利用可能なマウスの実験系では,ウイルス粒子複製や標的細胞増殖誘導に関与する宿主遺伝子型を一定に保った条件下で,免疫応答に関係する宿主遺伝子のみがレトロウイルス感染と発症の経過にどのような影響を与えるかを詳細に解析することが可能である。こうして,現在までに,表1にまとめたような宿主遺伝子群が,成体へのFV接種から白血病発症に至る感染の経過を免疫学的に制御していることが明らかにされている。

このうち, $Rf\upsilon-3$ は第15染色体上に存在し^{23,24)},当然主要組織適合性遺伝子複合体(MHC)とは無関係な宿主遺伝子で,FV感染後のウイルス中和抗体産生の時間経過を制御する²⁵⁾。即ち,抵抗性の $Rf\upsilon-3^+$ 遺伝子を持つ個体は,FV接種後14日前後でウイルス中和抗体を産生し,ウイルス血症が感染30日以後まで持続することは少ない。一方,劣性の感受性遺伝子 $Rf\upsilon-3^-$ をホモで持つ個体は,FV接種後14日目ではウイルス中和抗体を産生せず,ウイルス血症が感染35日から60日に至っても持続する。ウイルス血症の持続するマウスでは,たとえ他の免疫学的抵抗性遺伝子が存在しても,白血病発症から免れることはできな

い²⁶⁾。但し, $Rf\upsilon-3^-$ ホモ個体が(B細胞機能異常などにより)ウイルス中和抗体産生能を全く欠いている訳ではなく,FV接種後40日目になれば, $Rf\upsilon-3$ 遺伝子型に関係なくウイルス中和抗体は産生される²⁵⁾。また,筆者らは最近, $Rf\upsilon-3^{+/+}$ マウスに $H2^b$ ハプロタイプを導入するとFV感染17日後にはウイルス中和抗体が検出されるようになることを見出している²⁵⁾。即ち, $Rf\upsilon-3$ とMHC($H2$)の間には,相互に補完する働きがあるものと考えられる。 $Rf\upsilon-3$ 遺伝子はその染色体マッピングが進んでおり,分子レベルの実体が明らかになる日が近いと考えられる。

一方,マウスのMHCである $H2$ 領域内の複数の遺伝子が,細胞性免疫応答を制御することにより,FV感染とその後の白血病発症経過に強い影響を及ぼす。このうち,クラスIのD遺伝子はCD8陽性細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によるF-MuLV *gag* 遺伝子産物の認識に必要であり²⁷⁾, D^b のアリルを発現するF-MuLV感染細胞のみがCTLにより効率よく傷害される。また, D^b のアリルをホモで持つマウスではFV感染による脾腫が高い確率で自然退縮し,白血病細胞株の接種にも強い抵抗性が観察される²⁸⁾。しかしながら, D^b 遺伝子の効果(特にホモであることの必要性)はCTL活性の強弱(或いは白血病細胞のCTL感受性の高低)だけでは説明できず,メカニズムは不明であるがサイトカイン産生への影響も可能性として挙げられている²⁹⁾。

クラスIIのA及びE遺伝子の産物は,CD4陽性Tリンパ球によるF-MuLV *env* 遺伝子産物の認識に必須である³⁰⁾。既にクラスII A分子及びE分子によって提示され,CD4陽性Tリンパ球に認識されるgp70(SU)分子上のT細胞認識エピトープ構造も解明されている³¹⁾。また,それらのT細胞認識エピトープ構造を単独で含むペプチドワクチンを用いて,適切な $H2$ ハプロタイプを持つマウスにFV感染に対する強い免疫学的抵抗性を誘導することも可能である³²⁾。

$Rf\upsilon-2$ として記載されて来た宿主遺伝子も $H2$ 領域に存在するが,その実体は現在のところ不明である。 $Rf\upsilon-2$ 遺伝子座はいわゆるクラスIbのQ/TL領域に存在すると考えられる³³⁾。最近FV感染抵抗性にナチュラルキラー(NK)細胞細胞が果たす役割が極めて重要であることが示されたが³⁴⁾, $Qa-1$ 遺伝子産物はNK細胞レセプターの種類が結合する標的細胞上のリガンド分子であることを考えると, $Rf\upsilon-2$ はFV感染細胞のNK傷害感受性を制御している遺伝子である可能性も考えられる。

MHC領域の遺伝子群がFV感染後の白血病発症経過にどのような影響を与えるかを図3に示す。 $H2^a$ ハプロタイプと $H2^b$ ハプロタイプの間で染色体の組み換えがあるマウス系統で調べると,クラスIIのA及びE遺伝子座とクラスIのD遺伝子座の全てに $H2^b$ ハプロタイプ由来の対立遺伝子があるマウス個体では,FV感染初期に生じた

脾腫が自然退縮し、白血病死もほとんど見られない。一方、H2^b ハプロタイプのホモマウスは、FV 接種後急速に脾腫を発症し、早期に死に至る。クラスII領域のみにH2^b 由来対立遺伝子を持ち、D^b を欠くマウスは初期の脾腫の退縮傾向をごく僅かに示すのみで、やはり大多数が死亡する。おもしろいことに、D^b を持つがクラスII領域にH2^b ハプロタイプ由来対立遺伝子を欠くマウスは、一旦初期の脾腫が退縮するものの、やがて白血病を発症して、3ヶ月以内に半数程度が死亡する³⁵⁾。

一方、自然抵抗性の強いH2^b のホモマウスからCD8陽性Tリンパ球を除去すると、FV感染直後から脾腫を発症し、自然退縮傾向を示すことなく死亡する。CD4陽性Tリンパ球を除去した場合は、一旦初期の脾腫が退縮傾向を示すが、結局大半の個体が白血病死に至る³⁶⁾。

これらの結果は、FV接種後初期の脾腫が自然退縮する過程にMHCクラスI分子上のウイルス抗原を認識するCD8陽性T細胞の機能が重要なこと、一方、たとえCD8陽性T細胞の機能で初期の脾腫がある程度退縮しても、クラスII分子上のウイルス抗原エピトープを認識するCD4陽性Tリンパ球の機能が欠如すれば、後期の致死性白血病の発症を抑制することはできないことを示す。

細胞増殖を制御する Fv-2 遺伝子と Tリンパ球機能の相互作用

上で述べたMHC遺伝子によるFV誘発白血病発症経過制御の様子は、FV感染個体における白血病発症が複数の質的に異なる段階を経て進行し、それぞれの段階が互いに異なる免疫細胞機能による修飾・制御を受けることを示唆する。

実際、種々の分子生物学的解析から、FV誘発白血病はSFFV gp55とEpoRの相互作用によって誘導される多クローン性の赤芽球前駆細胞の増殖に始まり、著しく数を増した赤芽球系細胞にSFFV 或いはF-MuLVプロウイルスの染色体組込が反復して起こることにより、最終的にpromotor insertionやinsertional mutagenesisによる単クローン性白血病の発生に至る過程を踏むものものと理解されている。それならば、**図3**に示す実験結果から、CD8陽性T細胞が初期のポリクローナルな赤芽球系細胞増殖を制限し、CD4陽性Tリンパ球は単クローン性白血病細胞の出現を抑制していると考えて良いであろうか？

大変面白いことに、SFFVによる多クローン性の赤芽球増殖誘導に抵抗性であるはずのFv-2^{0/0}マウス(例えばC57BL/6)からCD4陽性T細胞を欠損させると、FV接種後6週以降脾腫を発症するようになる³⁷⁾。CD8陽性細胞を欠損させた場合も同じである。この場合、決して初期の脾腫は起らない。SFFV誘発多クローン性赤芽球増殖を経ずにFV感染6週以降で生じてくる脾腫とは、単クローン性の白血病性脾腫なのであるか？だとすれば、これ

まで信じられてきたSFFV誘発多クローン性増殖による標的赤芽球の増加→増殖した赤芽球系細胞への反復感染によるプロウイルス組込部位の増大→細胞遺伝子変異による単クローン性増殖というスキームはどうなるのであろう？そして、CD4陽性T細胞は細胞遺伝子変異を伴った単クローン性白血病細胞の出現或いは増殖を抑制しているのか？

このように、マウスレトロウイルス感染とこれによる病気の発症を制御する宿主遺伝子の研究は、ウイルス誘発腫瘍発生の分子メカニズムに関する従来のドグマに挑戦する、汲めども尽きない研究課題の源であり、今後もその重要性をいっそう増して行くものと考えられる。

文 献

- 1) Albritton, L. M., L. Tseng, D. Scadden, and J. M. Cunningham. 1989. A putative murine ecotropic retrovirus receptor gene encodes a multiple membrane-spanning protein and confers susceptibility to virus infection. *Cell* **57**: 659-666.
- 2) Kim, J. W., E. L. Closs, L. M. Albritton, and J. M. Cunningham. 1991. Transport of cationic amino acids by the mouse ecotropic retrovirus receptor. *Nature* **352**: 725-728.
- 3) Wang, H., M. P. Kavanaugh, R. A. North, and D. Kabat. 1991. Cell-surface receptor for ecotropic murine retroviruses is a basic amino-acid transporter. *Nature* **352**: 729-731.
- 4) Taylor, C. S., A. Nouri, C. G. Lee, C. Kozak, and D. Kabat. 1999. Cloning and characterization of a cell surface receptor for xenotropic and polytropic murine leukemia viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**: 927-932.
- 5) Battini, J. L., J. E. Rasko, and A. D. Miller. 1999. A human cell-surface receptor for xenotropic and polytropic murine leukemia viruses: possible role in G protein-coupled signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**: 1385-1390.
- 6) Yang, Y. L., L. Guo, S. Xu, C. A. Holland, T. Kitamura, K. Hunter, and J. M. Cunningham. 1999. Receptors for polytropic and xenotropic mouse leukaemia viruses encoded by a single gene at Rmc1. *Nat. Genet.* **21**: 216-219.
- 7) Marin, M., C. S. Taylor, A. Nouri, S. L. Kozak, and D. Kabat. 1999. Polymorphisms of the cell surface receptor control mouse susceptibilities to xenotropic and polytropic leukemia viruses. *J. Virol.* **73**: 9362-9368.
- 8) Miller, D. G., R. H. Edwards, and A. D. Miller. 1994. Cloning of the cellular receptor for amphotropic murine retroviruses reveals homology to that for gibbon ape leukemia virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **91**: 78-82.
- 9) van Zeijl, M., S. V. Johann, E. Closs, J. Cunningham, R. Eddy, T. B. Shows, and B. O'Hara. 1994. A human amphotropic retrovirus receptor is a second member of the gibbon ape leukemia virus receptor family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **91**: 1168-1172.

- 10) Olah, Z., C. Lehel, W. B. Anderson, M. V. Eiden, and C. A. Wilson. 1994. The cellular receptor for gibbon ape leukemia virus is a novel high affinity sodium-dependent phosphate transporter. *J. Biol. Chem.* **269** : 25426–25431.
- 11) Ikeda, H., F. Laigret, M. A. Martin, and R. Repaske. 1985. Characterization of a molecularly cloned retroviral sequence associated with *Fv-4* resistance. *J. Virol.* **55** : 768–777
- 12) Ikeda, H., and H. Sugimura. 1989. *Fv-4* resistance gene : a truncated endogenous murine leukemia virus with ecotropic interference properties. *J. Virol.* **63** : 5405–5412.
- 13) Kitagawa, M., S. Aizawa, T. Sado, S. Yamaguchi, T. Suzuki, K. Hirokawa, and H. Ikeda. 2001. A gene therapy model for retrovirus-induced disease with a viral *env* gene : expression-dependent resistance in immunosuppressed hosts. *Leukemia* **15** : 1779–1784.
- 14) Higo, K., Y. Kubo, Y. Iwatani, T. Ono, M. Maeda, H. Hiai, T. Masuda, K. Kuribayashi, F. Zhang, T. Y. Lamin, A. Adachi, and A. Ishimoto. 1997. Susceptibility of nude mice carrying the *Fv-4* gene to Friend murine leukemia virus infection. *J. Virol.* **71** : 750–754.
- 15) Buller, R. S., G. Van Zant, P. W. Eldridge, and J. L. Portis. 1989. A population of murine hematopoietic progenitors expresses an endogenous retroviral gp70 linked to the *Rmcf* gene and associated with resistance to erythroleukemia. *J. Exp. Med.* **169** : 865–880.
- 16) Best, S., P. Le Tissier, G. Towers, and J. P. Stoye. 1996. Positional cloning of the mouse retrovirus restriction gene *Fv1*. *Nature* **382** : 826–829.
- 17) Qi, C. F., F. Bonhomme, A. Buckler-White, C. Buckler, A. Orth, M. R. Lander, S. K. Chattopadhyay, and H. C. Morse 3rd. 1998. Molecular phylogeny of *Fv1*. *Mamm. Genome* **9** : 1049–1055.
- 18) Towers, G., M. Bock, S. Martin, Y. Takeuchi, J. P. Stoye, and O. Danos. 2000. A conserved mechanism of retrovirus restriction in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97** : 12295–12299.
- 19) Robertson, M. N., M. Miyazawa, S. Mori, B. Caughey, L. H. Evans, S. F. Hayes, and B. Chesebro. 1991. Production of monoclonal antibodies reactive with a denatured form of the Friend murine leukemia virus gp70 envelope protein : use in a focal infectivity assay, immunohistochemical studies, electron microscopy and western blotting. *J. Virol. Methods* **34** : 255–271.
- 20) Persons, D. A., R. F. Paulson, M. R. Loyd, M. T. Herley, S. M. Bodner, A. Bernstein, P. H. Correll, and P. A. Ney. 1999. *Fv2* encodes a truncated form of the Stk receptor tyrosine kinase. *Nat. Genet.* **23** : 159–165.
- 21) Nishigaki, K., D. Thompson, C. Hanson, T. Yugawa, and S. Ruscetti. 2001. The envelope glycoprotein of Friend spleen focus-forming virus covalently interacts with and constitutively activates a truncated form of the receptor tyrosine kinase Stk. *J. Virol.* **75** : 7893–7903.
- 22) Tabata, N., M. Miyazawa, R. Fujisawa, Y. A. Takei, H. Abe, and K. Hashimoto. 2000. Establishment of monoclonal anti-retroviral gp70 autoantibodies from MRL/*lpr* lupus mice and induction of glomerular gp70 deposition and pathology by transfer into non-autoimmune mice. *J. Virol.* **74** : 4116–4126.
- 23) Hasenkrug, K. J., A. Valenzuela, V. A. Letts, J. Nishio, B. Chesebro, and W. N. Frankel. 1995. Chromosome mapping of *Rfv-3*, a host resistance gene to Friend murine retrovirus. *J. Virol.* **69** : 2617–2620.
- 24) Super, H. J., K. J. Hasenkrug, S. Simmons, D. M. Brooks, R. Konzek, K. D. Sarge, R. I. Morimoto, N. A. Jenkins, D. J. Gilbert, N. G. Copeland, W. Frankel, and B. Chesebro. 1999. Fine mapping of the friend retrovirus resistance gene, *Rfv3*, on mouse chromosome 15. *J. Virol.* **73** : 7848–7852.
- 25) Abe, H., A. Niwa, C. Ishihara, H. Kawabata, Y. A. Takei, and M. Miyazawa. 2002. *Rfv-3* gene controls kinetics of the production of neutralizing antibodies and their class switching at the early stage of Friend virus infection. *submitted for publication*.
- 26) Chesebro, B., M. Miyazawa, and W. J. Britt. 1990. Host genetic control of spontaneous and induced immunity to Friend murine retrovirus infection. *Annu. Rev. Immunol.* **8** : 477–499.
- 27) Kondo, T., H. Uenishi, T. Shimizu, T. Hirama, M. Iwashiro, K. Kuribayashi, H. Tamamura, N. Fujii, R. Fujisawa, M. Miyazawa, and H. Yamagishi. 1995. A single retroviral gag precursor signal peptide recognized by FBL-3 tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Virol.* **69** : 6735–6741.
- 28) Miyazawa, M., J. Nishio, K. Wehrly, G. Jay, R. W. Melvold, and B. Chesebro. 1992. Detailed mapping of the *Rfv-1* gene that influences spontaneous recovery from Friend retrovirus-induced leukaemia. *Eur. J. Immunogenet.* **19** : 159–164.
- 29) Peterson, K. E., M. Iwashiro, K. J. Hasenkrug, and B. Chesebro. 2000. Major histocompatibility complex class I gene controls the generation of gamma interferon-producing CD 4 (+) and CD 8 (+) T cells important for recovery from Friend retrovirus-induced leukemia. *J. Virol.* **74** : 5363–5367.
- 30) Miyazawa, M., J. Nishio, and B. Chesebro. 1988. Genetic control of T cell responsiveness to the Friend murine leukemia virus envelope antigen. Identification of class II loci of the H-2 as immune response genes. *J. Exp. Med.* **168** : 1587–1605.
- 31) Iwashiro, M., T. Kondo, T. Shimizu, H. Yamagishi, K. Takahashi, Y. Matsubayashi, T. Masuda, A. Otaka, N. Fujii, A. Ishimoto, M. Miyazawa, M. Robertson, and K. Kuribayashi. 1993. Multiplicity of virus-encoded helper T-cell epitopes expressed on FBL-3 tumor cells. *J. Virol.* **67** : 4533–4542.
- 32) Miyazawa, M., R. Fujisawa, C. Ishihara, Y. A. Takei, T. Shimizu, H. Uenishi, H. Yamagishi, and K. Kuribayashi. 1995. Immunization with a single T helper cell epitope abrogates Friend virus-induced early erythroid proliferation and prevents late leukemia development. *J. Immunol.* **155** : 748–758.
- 33) Miyazawa, M., J. Nishio, K. Wehrly, C. S. David, and B. Chesebro. 1992. Spontaneous recovery from Friend retrovirus-induced leukemia. Mapping of the *Rfv-2*

- gene in the Q/TL region of mouse MHC. *J. Immunol.* **148** : 1964-1967.
- 34) Iwanami, N., A. Niwa, Y. Yasutomi, N. Tabata, and M. Miyazawa. 2001. Role of natural killer cells in resistance against Friend retrovirus-induced leukemia. *J. Virol.* **75** : 3152-3163.
- 35) Miyazawa, M., J. Nishio, K. Wehrly, and B. Chesebro. 1992. Influence of MHC genes on spontaneous recovery from Friend retrovirus-induced leukemia. *J. Immunol.* **148** : 644-647.
- 36) Robertson, M. N., G. J. Spangrude, K. Hasenkrug, L. Perry, J. Nishio, K. Wehrly, and B. Chesebro. 1992. Role and specificity of T-cell subsets in spontaneous recovery from Friend virus-induced leukemia in mice. *J. Virol.* **66** : 3271-3277.
- 37) Hasenkrug, K. J. 1999. Lymphocyte deficiencies increase susceptibility to Friend virus-induced erythro-leukemia in *Fv-2* genetically resistant mice. *J. Virol.* **73** : 6468-6473.