

氏 名（本籍）	新 ^{にっ} 田 ^た 孝 ^{たか} 幸 ^{ゆき} （茨城県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博 甲 第 4417 号		
学位授与年月日	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		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Roles of routes of viral exposure and secondary lymphoid organs on proliferation and maintenance of human T-cell leukemia virus type 1-infected cells （感染経路と二次リンパ器官がヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型感染細胞の増殖・維持に果たす役割）		
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	澁 谷 彰
副 査	筑波大学教授（連携大学院） （国立感染症研究所ウイルス学第一部長）	博士（医学）	倉 根 一 郎
副 査	筑波大学助教授	博士（獣医学）	杉 山 文 博
副 査	筑波大学助教授	医学博士	竹 内 薫

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

本博士論文申請者である新田孝幸君は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の生体内における増殖機構に関して研究を行った。HTLV-1 は長期持続感染する事により成人 T 細胞白血病（ATL）などの疾患を引き起こすレトロウイルスである。このウイルスは主に輸血，性行為，母子感染などによる，感染者からの感染細胞の移入により成立する。しかし，HTLV-1 の持続感染が成立するのは，感染細胞の暴露を受け感染した者の一部であり，暴露後どのような機構で持続感染が成立するかは明らかとなっていない。また，無症候性感染者内のプロウイルス量と HTLV-1 関連疾患の発症には関連性がある事が知られているが，プロウイルス量を規定している因子については殆ど未解明である。そこで申請者は，感染経路及び感染細胞が集積する臓器が，HTLV-1 の持続感染性及びプロウイルス量に与える影響を明らかにする目的で本研究を行った。

（対象と方法）

はじめに申請者は，HTLV-1 を産生する MT-2 細胞を数種類の近交系マウスに腹腔内投与，静脈投与，または経口投与し，感染経路が HTLV-1 の増殖に与える影響を検討した。定量的 PCR にてプロウイルス量を測定した結果，試みた三種類の感染経路の中で一年以上の持続感染性が成立したのは，腹腔内に MT-2 細胞を投与した群のみであった。また，持続感染が成立する腹腔内投与群は，感染後 1 ヶ月の時点で他の群より高いプロウイルス量や IL-2 の産生量を示した他，感染細胞が二次リンパ器官に集積するという特徴を示した。次に，申請者は MT-2 細胞に組み込まれているプロウイルスに隣接した宿主塩基配列を決定し，それを用いて PCR 法にて MT-2 細胞特異的配列を検出する事で，MT-2 細胞のマウス内での分布を調べた。

(結果)

結果、投与 12 時間後の時点では、腹腔内投与群のみが MT-2 細胞の二次リンパ器官への集積を示す事を明らかにした。感染経路と HTLV-1 特有の増殖形式であるクローン性増殖の関係を Linker Mediated-PCR (LM-PCR) 法を用いて検討した実験では、1) 腹腔内投与群のみがマウス感染細胞のクローン性増殖を示す事、2) 感染後 1 週間が経過した時点で、クローン性に増殖したマウス感染細胞が二次リンパ器官内に検出される事、3) 感染後 2 年が経過したマウスでは、クローン性に増殖した感染細胞が二次リンパ器官を中心に多くの臓器に存在する事を明らかにしている。

また、申請者は二次リンパ器官の正常な機能が HTLV-1 の増殖に与える影響を検討する目的で、二次リンパ器官の機能を欠損する alymphoplasia mouse (*aly/aly* マウス) に MT-2 細胞を投与する実験を行った。結果、*aly/aly* マウスでは、1) 感染 1 ヶ月後の時点で抗体反応を示さず、プロウイルス量がコントロール群と比較して有意に低い事、2) 感染したマウス細胞はクローン性増殖を示さず、感染 1 年以内に消失する事が明らかとなった。

(考察)

申請者は、1) 感染経路の中で 1 年以上に渡り持続感染が成立する、MT-2 細胞を腹腔内投与したマウス群では、感染細胞が感染後早期より二次リンパ器官に集積し、クローン性に増殖する事、2) *aly/aly* マウスは HTLV-1 に対する抗体を産生せず、長期持続感染が成立しない事、3) 感染 1 ヶ月の *aly/aly* マウスはプロウイルス量がコントロール群と比較して少ない事より、感染早期の感染細胞の増殖や HTLV-1 の長期持続感染の成立には、正常な機能を有する二次リンパ器官が必要であると考察している。また、クローン性に増殖した HTLV-1 マウス感染細胞は二次リンパ器官を中心に分布している事、腹腔内経路で投与した MT-2 細胞は、感染 12 時間後には二次リンパ器官に集積している事より、HTLV-1 は、侵入後二次リンパ器官にてウイルスを宿主細胞に伝達し、そこで感染を受けた宿主細胞がクローン性に増殖する事で持続感染を成立・維持していると考えられている。

(結論)

以上より、本研究は感染経路及び、二次リンパ器官が、HTLV-1 の持続感染やプロウイルス量を規定する因子の一つである事を明らかにしたものである。今後は、このモデルの有用性を再検討すると同時に、HTLV-1 感染細胞の増殖に重要な働きをする分子群の解明を進めていく必要があると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、感染経路及び、二次リンパ器官が、HTLV-1 の持続感染やプロウイルス量を規定する因子の一つである事を明らかにした研究で学術的に価値の高い論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。