

### (3) フレンドウイルスによる白血病誘導の正・負の制御

理化学研究所

井川 洋二

(東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 感染分子制御学分野)

Friend ウイルス (マウスレトロウイルス) による標的細胞 (赤血球系前駆細胞) の腫瘍化には感染後数日に開始される標的細胞の増殖と、数週間後に開始される種々の遺伝子変異の蓄積の二つの過程がある。

#### i) Friend ウイルス感染における CFUe の増幅の分子機構

Friend ウイルス感染による細胞増殖の第一段階は、ウイルスが保有する env 表被糖タンパク質由来 gp55 の結合により細胞膜上のエリスロポエチン受容体(EPO-R)から活性化シグナルが伝達されることである。本課題では、この gp55 の EPO-R への結合により、JAK1、STAT5 がリン酸化されることを明らかにした。しかし、gp55/EPOR のシグナルでは生理的な EPO による刺激による場合と異なり、STAT5 が核内へ移行しておらず、EPO-EPOR のシグナルが共働し、増殖を誘導することがわかった。

#### ii) Friend ウイルスによる標的細胞増殖の免疫系による制御

Friend ウイルス感染に抵抗する宿主側要因には、Fv-1、Fv-2、Fv-4 などの遺伝子にコードされる。Fv-2 による抵抗性に関して本分担研究で解析された。Fv-2 は Friend ウイルス感染性マウスでは Fv-2<sup>ss</sup>で、抵抗性は Fv-2<sup>rr</sup>で、感染性がドミナントに遺伝する。Fv-2<sup>rr</sup> の代表例として C57BL/6 マウス(B6 マウス)があるが、このマウス系からの胸腺欠損ヌードマウスは Fv-2<sup>rr</sup> であるにもかかわらず、感染で脾腫が起こる(北川ら)。このヌードマウスには T 細胞が欠損していることから、T 細胞系が Friend 白血病の発症に関与することが推測され、以下の実験を行った。すなわち、B6 ヌードマウスにフレンドウイルスを接種後、B6 由来の同ウイルスに感作された全脾細胞、および T 細胞のみを移入することにより Friend 病発症が阻止されることを明らかにし、発症抑制に不可欠な細胞要件を検討した。すなわち、CD4<sup>+</sup>T 細胞、CD8<sup>+</sup>T 細胞のみを B6 ヌードマウスにそれぞれ移入し、Friend 病発症が阻止されるかどうかを検討したところ、どちらの細胞分画でも発症が抑制され、特に CD4<sup>+</sup>T 細胞に同ウイルスに対する何らかの抗ウイルス免疫応答を有することが示唆された。

#### iii) 白血病の表現型が固定した細胞株の分化

Friend ウイルス感染では標的 FCUe 細胞が増殖し、さらに p53 の変異、Spfi-1 その他のオンコジーンの活性化が加わって、白血病フェノタイプが固定される。われわれは、EPO で分化が誘導される Friend 白血病細胞株(SKT-6)では EPO に応答して Ras-ERK シグナル伝達経路の抑制が起こり、他の方法で同経路を抑制すると赤血球方向への分化が誘導されることを観察した。また、Friend ウイルス gp55 遺伝子を導入したマウスより単離した赤白血病細胞に、分担者らが単離したヒト p53 のホモログ p51/p63 遺伝子からのアイソフォーム p51A(TAp63 $\gamma$ )cDNA を導入して高発現させると、細胞周期停止に作用する p21<sup>waf1</sup> の発現誘導とともに、ヘモグロビン産生が誘導された。さらに、派生してきた成果として、赤血球ビルビン酸キナーゼ(R-PK)と細胞死との関係について新知見が得られた。R-PK 変異マウスから Friend ウイルス接種により樹立した細胞株では顕著な自発的アポトーシスが見られ、これはミトコンドリアの変性に先行することがわかった。