

が、緊急時には異物排除のために動員されると考えられる。このようにこの昆虫は、本来個体発生の過程で使うタンパクを、緊急時にうまく利用する能力を獲得したと見ることが出来る。また分子のサイドからは、生体防御分子の中には、生体防御と個体発生という全く異なる状況で働く、二つの機能を持った分子が存在するということになる。

3. ザーペシンの分子進化

ザーペシン型の抗菌蛋白は双翅目、膜翅目、鞘翅目、半翅目、トンボ目の昆虫では見つかっているが、何故か鱗翅目では報告がない。しかし、奇妙なことにサソリにはこのタイプの蛋白が見つかっている。ザーペシンのサブタイプの一つであるザーペシン B の構造をよく見ると、サソリ毒であるカリブドトキシンとよく似ている。またこの二つの蛋白の二次構造も酷似している。カリブドトキシンはポタシウムチャネルの強力な阻害物質であるが、ザーペシン B にもカリブドトキシンの 1/10 程度であるが、ラット小脳のプルキンエ細胞のポタシウムチャネルを阻害する活性が認められる。また、正常な幼虫の脳の中にザーペシン B が存在することが確認された。この二つのタンパクは本来共通の祖先型遺伝子の産物で、サソリでは外敵を攻撃する攻撃因子として使われるように進化し、昆虫ではポタシウムチャネルを制御する一方、感染防御のための防御因子として進化したのかも知れない。

「造血幹細胞の分化と自己複製：その期待と現実」

筑波大学基礎医学系 中内 啓光

近年、再生医学への期待が高まるなか、ES 細胞のみならず種々の臓器に存在する多能性幹細胞が注目され、臓器再生の可能性が議論されている。その中で各種血液細胞に分化できる能力「多分化能」と、「多分化能」を維持したまま増殖する「自己複製能」の両方を兼ね備えた細胞と定義される造血幹細胞は、骨髄中に存在し、種々のフィードバック機構のもとにこの二つの性質を使い分けながら一生にわたり全ての血液細胞を供給し続けると考えられている。実際、白血病の治療などにおいて造血幹細胞移植という形で造血幹細胞による骨髄再生による治療が臨床の現場でも日常的に行われている。しかし、組織適合性の違いがあるため患者に適合したドナーを探すことが難しく、治療への妨げとなっている。そこで白血病患者の骨髄から正常な造血幹細胞を分離し、試験管の中で培養することができれば、自己の正常な造血幹細胞を用いた骨髄再生が可能となる。

こういった状況下、造血幹細胞の自己複製能が無限であるという期待のもとで、臨床応用に向けて *ex vivo* (試験管内で) の *expansion* が世界中で試みられている。ところがその根拠となるべき造血幹細胞の自己複製能に関してはほとんど解析がなされていない。これは造血幹細胞そのものを対象として実験に用いることができなかつたため、こういった疑問に対して正面からアプローチすることは難しかったためである。しかし、造血幹細胞の自己複製能に限界があるかどうかを明らかにすることは、*ex vivo expansion* のみならず造血幹細胞移植、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療、あるいは骨髄移植ドナーの年齢制限など、造血幹細胞の臨床応用を考える上で極めて重要であると考えられる。また、もし造血幹細胞の自己複製能に限界があるとすれば、それを規定する分子を同定し、改変することにより自己複製を制御することも可能になるかもしれない。そこで我々は純化したマウス造血幹細胞を用いて造血幹細胞の自己複製能を定量的に解析することを試みてきた。本講演では我々の研究成果を

中心に、造血幹細胞の自己複製能についての現実と、ヒト造血幹細胞の増殖に関するユニークなアプローチを報告したい。

「ヒトレトロウイルス腫瘍の発症と防御」

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 神奈木 真理

成人 T 細胞白血病 (Adult T cell leukemia, ATL) は日本で見い出された特異な臨床像を呈する T リンパ性悪性腫瘍である。ATL は化学療法に抵抗性であり一度発症すると予後は極めて悪い。ATL の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 感染者は全国で 100 万人以上、ATL の年間登録数は 600 ~ 800 症例である。現在、国内の献血は HTLV-I に対する血清抗体の有無によりスクリーニングされ感染者には告知がはじめられている。また、主要感染経路と目される母乳感染阻止の試みが行われている。しかし、既感染者の発症のリスクファクター予知や発症予防については有効な方法が無いのが現状である。HTLV-I の腫瘍化メカニズムには、HTLV-I の調節蛋白 Tax による細胞増殖や不死化が関与することが分かっている。しかし、HTLV-I が一部の感染者にしか腫瘍性疾患を起こさず、しかも感染から発症までに数十年を要するという事実は、HTLV-I による腫瘍化のメカニズムが単一でないことを示している。説明として次の二つが挙げられる。一つは HTLV-I 感染だけでは腫瘍はおこらず付加の変異が必要であるため発症の確率が低いという仮説、もう一つは、HTLV-I 感染細胞は腫瘍原性を持つがその細胞増殖を許す背景には何らかの宿主免疫低下があるという仮説である。事実、HTLV-I 感染者の宿主免疫には大きな個体差があり、疾患発症に関連することが示唆されている。

このような HTLV-I 腫瘍性疾患の発症メカニズムを解明し、有効な予防治療方法を開発するためには、生体レベルでの解析が不可欠である。そこで、本研究では HTLV-I 腫瘍性疾患の動物モデルを作成し、これを用いて HTLV-I 腫瘍発症における宿主免疫の役割を解明し、抗腫瘍ワクチンの可能性を示した。

我々は先ず、感染個体における抗 HTLV-I 細胞性免疫応答の強さを決定する要因について検討した。HTLV-I の感染条件はその有力候補の一つである。HTLV-I は主に垂直感染する。このうち胎内感染については新生仔を用いたラットの実験で免疫寛容が成立することが知られている。そこで我々は HTLV-I 感染の主経路である経口感染が宿主免疫に与える影響を、成体ラットを用いて調べた。この結果、経静脈、経腹腔等の経路で感染した場合は明瞭な免疫応答が得られるのに対し、経口感染の場合には抗体陰性・低細胞性免疫応答性の HTLV-I 持続感染が成立した。これらのことから、HTLV-I 初感染時の感染条件は大きく個体の特異免疫応答に影響することが分かった。

次に、HTLV-I リンパ腫瘍の実験系の作成を試みた。腫瘍、宿主、免疫細胞を全て同系にするため、ヌードラット F344 Jcl rnu/rnu (nu/nu) と、同系の F344 Jcl rnu/+ラット (nu/+) を用いた。Nu/nu は胸腺を欠如するが nu/+は T 細胞を有する。腫瘍細胞として nu/+由来胸腺細胞から HTLV-I トランスフォーム T 細胞株 FPM1 を樹立した。この細胞株は CD4 +、CD25 + であり ATL 細胞の特徴に合致している。FPM1 細胞は nu/nu 成熟個体に対して腫瘍原性を示さなかったが、この細胞株を生体で継代することにより得たサブクローン FPM1-V1AX は、nu/nu に接種すると全身に播種する致死的リンパ腫をおこした。Nu/+にはどちらの細胞株を