

Title	糖尿病自然発症 Non-Obese Diabetic (NOD) マウス腭に発現しているレトロウイルスのクローニング
Author(s)	富田, 晃司
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38927">https://hdl.handle.net/11094/38927</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	とみ た こう じ 富 田 晃 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 1 2 8 8 号
学位授与年月日	平成 6 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	<b>糖尿病自然発症 Non-Obese Diabetic (NOD) マウス腩に発現している レトロウイルスのクローニング</b>
論文審査委員	(主査) 教 授 松 沢 佑 次  (副査) 教 授 山 西 弘 一 教 授 鎌 田 武 信

#### 論 文 内 容 の 要 旨

ヒト I 型糖尿病のモデルマウスである NOD マウスは、4-5 週齢より糖尿病を発症する。当教室の研究により、電顕および抗レトロウイルス抗体を用いて、NOD マウス腩β細胞におけるタイプ C レトロウイルスの存在が明らかとなっている。本研究は、これらの知見に基づいて、NOD マウス腩におけるレトロウイルスの同定および、糖尿病発症に与える影響について明らかにすることを目的として、同ウイルスのクローニングを行った。

#### 【方法】

NOD マウス各週齢 (4・6・12 週齢) 腩および対照マウスとして NOD マウスの sister strain である NON マウス, original strain である ICR マウス, MHC のほぼ一致する B10.GD マウス腩を材料として用いた。雌 NOD マウス腩より、AGPC 法により RNA を抽出し、first strand cDNA を合成した。タイプ C レトロウイルス粒子を形成しうるレトロウイルスのうち塩基配列既知であるモロニー白血病ウイルス (MoMuLV) および AKR マウス白血病ウイルス (AKV) の gag タンパク p30 の相同性の高い部分より PCR プライマーを作製した。本プライマーを用いて、上記 cDNA プールより PCR クローニングを行い得られた cDNA クローンの塩基配列を決定した。次に、AKR マウス白血病ウイルスに特異的な上流のプライマーを作製し、再度 PCR クローニングを施行したところ、NOD マウス腩から、特異的な PCR 産物が得られた。この PCR 産物を、既知のタイプ C レトロウイルスと比較したところ、gag タンパク p12 の部分に特徴が認められ、既知のものとは異なる未知なウイルスであると考えられた。この cDNA に特異的な配列と、タイプ C レトロウイルス LTR に保存的な配列をプライマーとして用い、NOD マウスゲノムより同ウイルス全長をクローニングした。次に、NOD および対照マウスと腩に対し、逆転写酵素 PCR 法 (RT-PCR) により同レトロウイルスの検出を行った。

#### 【結果】

1. NOD マウスゲノム解析によりプロウイルス全長の塩基配列を決定した。
2. このウイルス全長は、4.8kbp で、5'LTR および 3'LTR をそれぞれ含み、構造遺伝子のうち gag は全体として既知のタイプ C レトロウイルス相同性に有しているものの、pol は短縮があり、env は痕跡的に有するのみで、replication defective virus であると考えられる。
3. このウイルスの gag 遺伝子領域の RNA 発現は、NOD マウスに特異的であった。
4. このウイルスの発現量は、膵島炎の開始する 4 週齢の NOD マウスにおいて最も高いことが示された。

## 【総括】

NOD マウス膵に特異的に発現するレトロウイルスの全構造を決定した。同ウイルス RNA の発現は、膵島炎の発症する 4 週齢のマウスにおいて最も高く、NOD マウスの膵島炎の開始時期と一致することが示され、糖尿病発症機序におけるウイルスの関与を解明する上で有用な新知見を得た。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト I 型糖尿病のモデルマウスである糖尿病自然発症 Non-obese diabetic (NOD) マウス膵に特異的に発現しているレトロウイルスの遺伝子を同定し、さらに、その発現様式を明らかにすることによって、同ウイルスの糖尿病発症への関与を分析したものである。同ウイルスは、全長約 4.8 kbp からなり、構造的特徴として、replication defective virus であることが明らかとなった。さらに、同ウイルス mRNA の発現は、NOD マウス膵において膵島炎の開始する 4 週齢において最も高く、同ウイルスが NOD マウスの糖尿病の発症における初期段階に関与する事が示唆された。

これらの結果は、糖尿病発症におけるウイルスの関与の解明につながるものであると考えられ、学位に価するものと認める。