

1. レトロウイルス複製制限因子 APOBEC3 の遺伝子進化

李 君 博 多 義 之 宮 澤 正 顯
近畿大学医学部免疫学教室

APOBEC3 は、哺乳動物の細胞内ウイルス複製制限因子として機能するシチジン脱アミノ化酵素であり、レトロウイルスゲノムの逆転写過程で形成されるマイナス鎖 DNA を標的として、そのシトシン残基をウラシルに置換する。ウラシル含有 DNA は脱塩基後分解され、修飾されたマイナス鎖を鋳型に合成されるプラス鎖には G から A への変異が生じるため、APOBEC3 存在下ではレトロウイルスの複製能が低下する。一方、レトロウイルス側も自然宿主の APOBEC3 に対抗する手段を獲得しており、例えば霊長類レンチウイルスは Vif を発現することで宿主細胞の APOBEC3 分解を促進する。このため、現存哺乳類の APOBEC3 は異種動物由来レトロウイルスの制限因子としてしか機能しないと考えられてきた。

我々は、マウス APOBEC3 には系統間多型があり、これがレトロウイルス感染に対する自然抵抗性を規定することを発見した。抵抗性の系統は第 5 エキソンを欠く Δ 5 型 mRNA を高発現するが、感受性系統は全長型 mRNA を低レベルで発現する。

今回我々は、試験管内スプライシング系と転写翻訳系で、第 5 エキソン取り込み制御機構と、これがタンパク質機能に与える影響を解析した。その結果、1) 抵抗性系統ではタンパク質レベルでも APOBEC3 が高発現であること、2) それは Δ 5 型 mRNA が全長型に比べ高い翻訳効率を示すためであること、3) 抵抗性系統で転写産物が Δ 5 主体となる理由は、イントロン 4 の投げ縄構造多型に加え、これまで予想されていなかった第 5 エキソン内の一塩基多型がスプライシング制御に重要な役割を果たすためであることが明らかとなった。

そこで、抵抗性系統の対立遺伝子が進化上の優位性により選択されたとの仮説の下、野生種のゲノム DNA 及び cDNA 多型を解析した。その結果、驚くべきことに齧歯類の祖先は Δ 5 高発現型の遺伝子を持っており、現存感受性系統の祖先が第 5 エキソンを含むタンパク質を少量発現する遺伝子型を獲得、これがユーラシア西部に広範に分布していることが明らかとなった。APOBEC3 低発現が何故進化的に有利かを考察したい。

2. 出血性ショック後の腎障害に対する高張食塩液と IL-10 が及ぼす影響

中尾 隆 美 村尾 佳 則 丸山 克 之 濱口 満 英 太田 育 夫 植嶋 利 文
坂田 育 弘 平出 敦

近畿大学医学部附属病院救急災害センター・救命救急センター

目的 出血性ショック後の腎障害において高張食塩液と IL-10 がどの程度関与しているかを検討した。
方法 wild type の C57BL/6/J マウスと IL-10 ノックアウトマウス (IL-10 KO) を用いた (n=6)。全身麻酔下に左大腿動脈に PE10 のカテーテルを挿入し、ヘパリン 100 U/kg を投与後脱血し血圧を 40 ± 5 mmHg に 60 分保つ。蘇生液として 4 ml/kg の 7.5% NaCl と脱血血液；HS 群ならびに脱血血液の 2 倍量のラクテートリンゲル液と脱血血液；2LR 群を作成し、無処置の Control 群と 2LR 群の蘇生後 2 時間での IL-10、ならびに 48 時間での腎障害の程度を組織学的に検討した。腎の組織障害は、1) neutrophil infiltration, 2) lymphocyte infiltration, 3)

renal tubular vacuolation 4) hemorrhage, 5) renal tubular epithelial cell necrosis, 6) glomerulus congestion を障害の程度に応じて 0 : no injury, 0.5 : slight injury, 1 : mild injury, 2 : moderate injury, 3 : severe injury とし、それぞれのスコアの合計を組織障害スコアとした。
結果 組織学的損害は 48 時間での wild type HS+SB 群で最も障害の程度が大きく、IL-10 KO HS+SB 群のほうが wild type 群に比べ腎障害が抑制された ($P < 0.05$)。IL-10 KO 2LR+SB 群においても wild type 2LR+SB 群と比較して腎障害を軽減する傾向が示された ($P = 0.0654$)。