

# 新規内在性レトロウイルス関連遺伝子の 血液腫瘍細胞株からの分離と成人T細胞性白血病病期 における相関性の検討

東 芝 昌 樹      堀 内 房 成

近畿大学医学部第3内科学教室

## 抄 録

内在性レトロウイルスはヒトゲノム上に存在していることが知られているが、その生理的・病態的意義については不明な点が多い。今回我々はヒト血液腫瘍細胞株における内在性レトロウイルス関連遺伝子の分離と、血液腫瘍症例における、その発現の検討を行い、その臨床的意義を解析した。各種動物で保存されていることが知られているレトロウイルス逆転写酵素領域に設定したプライマーを用い、血液腫瘍細胞株における発現をPCRで検出した。DNAレベルではすべての細胞株において予想サイズに一樣に発現を認め、mRNAレベルでは設定プライマーから予想されたサイズ以外にもPCR産物を認めた。予想サイズのPCR産物の塩基配列は、ヒト内在性レトロウイルス human retrovirus related sequence-K の逆転写酵素領域と約69%の相同性を認めた。さらに、この遺伝子の発現を成人T細胞性白血病症例と健常者について competitive PCR を用い定量し比較検討した。健常者では、その発現量に規則性は認められず、これまでに報告されている内在性レトロウイルスの発現パターンと同様であった。一方、成人T細胞性白血病 (ATL) 症例間では、慢性期 ATL や HTLV-1 キャリアー症例において高発現であったが、急性期 ATL において逆に低発現であった。この事実から我々が新規に見いだした遺伝子は細胞性遺伝子として存在し、その発現の多寡は ATL の病勢進行と相関することが示唆された。

**Key words :** endogenous retrovirus, reactivation, adult T-cell leukemia

## 緒 言

ヒトのみならず全ての動物はゲノム上に感染性レトロウイルスと相同性のある塩基配列を有しており、内在性レトロウイルス (endogenous retroviruses: ERVs) とよばれている。これらは感染性レトロウイルスの宿主細胞ゲノムへの逆転写による組み込み由来したり、トランスポゾンの進化したものと考えられている。ERVs の多くはその塩基配列内に終止コドンの形成や、欠失を生じていることによって不活化されている。しかし、一部の ERVs では mRNA の発現、さらには蛋白発現が可能と考えられているものがあり、生理的に細胞の分化増殖、あるいは発癌、免疫異常の原因に関与している可能性が予想される。実際、SLE モデルマウスの腎基底膜病変部から ERV 外被蛋白とそれに対する自己抗体

からなる免疫複合産物の沈着が検出<sup>1</sup>されて以来、病因が不明とされていた自己免疫疾患を中心に、多くの疾患の病因に ERVs の関与が示唆されている<sup>2-6</sup>。またマウスやニワトリから単離された塩基配列をもとにヒトでも同様に多数の ERVs<sup>7-10</sup> が検出されており、全ゲノムの 5-10% にのぼると考えられている。しかし、その生理的・病態的意義については不明な点が多い。また、外来性のレトロウイルスである human T-cell leukemia virus (HTLV) のように明らかに成人T細胞性白血病 (adult T cell leukemia: ATL) の発症に関与することが知られているものもあり、ERVs が同様に、ヒト悪性腫瘍の発症・進展に関与する可能性が考えられている。以上から我々は、血液腫瘍細胞株を用いて ERVs の検出を行い、健常人および成人T細胞性白血病症例における発現の差異から、成人T細胞性白血病の発症・

進展に対する影響について検討した。

### 対象と方法

#### 対象

##### 白血病細胞株

以下の細胞株 8 株 (理研ジーンバンクから購入) から DNA, RNA を抽出した。

HUT-102, ATL-2 (HTLV-1 感染 T 細胞株), MOLT-3, MOLT-4, Jurkat (HTLV-1 非感染 T 細胞株), U-937 (histiocytic lymphoma 由来株), K-562 (CML erythroid crisis 由来株), HL-60 (APL 由来株)

新鮮成人 T 細胞性白血病 (ATL) 症例細胞および健常者末梢単核球 (表 1)

HTLV-1 感染 10 症例 (下山らの分類<sup>11)</sup>) で急性期 ATL 4 例 (a-ATL グループ), 慢性期 ATL 4 例, リンパ腫型 ATL 1 例, キャリア-1 例 (非 a-ATL グループ), および健常人末梢単核球 10 症例 (健常者グループ) から DNA, RNA を抽出した。

#### 方法

degenerate PCR, reverse transcription-PCR (RT-PCR)

各種動物 (マウス, ニワトリ, 霊長類) のレトロウイルス間でアミノ酸配列が高度に保存されていることが知られている逆転写酵素領域の N 末端に

表 1 HERV-ZNF 発現量の測定に用いた症例

case	diagnosis	age	sex
K.M	a-ATL	79	F
Y.H	a-ATL	45	M
K.S	a-ATL	62	F
M.M	a-ATL	48	M
T.U	c-ATL	47	M
T.T	c-ATL	60	M
M.S	c-ATL	34	F
M.K	c-ATL	69	M
K.G	ATLL	49	F
R.H	HTLV-1 carrier	58	F
T.S	normal PBMNC	33	M
Y.I	normal PBMNC	20	F
E.H	normal PBMNC	45	M
H.N	normal PBMNC	58	M
K.A	normal PBMNC	55	F
A.K	normal PBMNC	28	F
H.K	normal PBMNC	37	M
Y.S	normal PBMNC	32	M
M.H	normal PBMNC	31	M
Y.C	normal PBMNC	28	F

a-ATL: ATL acute phase c-ATL: ATL chronic phase ATLL: lymphoma type ATL

degenerate primer (5'MOP-UP: TGGAA AGTG<sup>c</sup>/T<sup>A</sup>/GCA<sup>A</sup>/G<sup>G</sup> 3'RT-A: GG<sup>A</sup>/G<sup>G</sup>CC AGCAG<sup>c</sup>/G<sup>A</sup><sup>G</sup>/T<sup>G</sup>TCATCCA<sup>c</sup>/T<sup>G</sup>TA) を設定<sup>12</sup> した。DNA は通常のフェノール, クロロホルム法で抽出した。total RNA は AGPC 法 (isogen; ニッポンジーン) で抽出し, 逆転写反応は total RNA 0.5 μg, oligo (dt)<sup>12-18</sup> 20 μM, M-MLV 由来の逆転写酵素 M-MLV RT 200 U (GIBCO BRL), dNTP 2.5 mM で行った。PCR は, DNA または cDNA 2 μl, 10× reaction buffer 2.5 μl, dNTP 5 μl, primer 20 μM, Taq polymerase 1.25 U (宝酒造) で denature 94°C30秒, annealing 37°C 2分, extension 72°C30秒の 1 cycle を 35 回行った。PCR 産物はエチジウムブロマイド添加 4% Nusieve 3:1 Agarose (FMC Bio products) で電気泳動し, 紫外線照射下で検出した。

#### competitive PCR

上述の PCR 産物の塩基配列内部に新たにプライマー (5'HERV-S: AACAGTCCTACTATATCA GA 3'HERV-A: CATAGCCAGTGG AAACACA) を設定し, competitive PCR construction kit (宝酒造) を用い, この primer が結合しうる DNA competitor を作成した。MOLT-3 cDNA を 20 ng から 2 倍ずつ 1024 倍まで希釈した希釈列に対し, competitor 200 copy number/μg, 10× reaction buffer 2.5 μl, dNTP 4 μl, primer 20 μM, Taq polymerase 1.25 U (宝酒造) を加え, PCR 反応は denature 94°C30秒, annealing 53.5°C30秒, extension 72°C30秒の 1 サイクルを 35 回行った。PCR 後, エチジウムブロマイド添加 7% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し, 紫外線照射下で検出した competitor 由来のバンドと cDNA 由来のバンドの輝度を Densito graph (ATTO) で数値化し, 標準曲線を作成, 血液腫瘍症例の発現の定量に用いた。健常者 10 症例の発現量から発現の平均値 (信頼度 99%) を推定し, 各症例で定量した発現の差異を t 検定 (P<0.05) で検定した。PCR, RT-PCR, competitive PCR 反応は Gene Amp PCR System 9600 (Perkin Elmer Cetus) で行った。上記 degenerate RT-PCR および competitive PCR に用いた cDNA はすべて, β-actin プライマーによる PCR でバンドを検出 (positive control) し, さらにエクソンをはさむイントロンに設定した β-grobin プライマーによる PCR でバンドが検出出来ない (negative control) ことを確認した。

#### 塩基配列の決定

129 bp の PCR 産物をサブクローニング後, Sequenase Ver. 2.0 (Amersham Life Science) を用

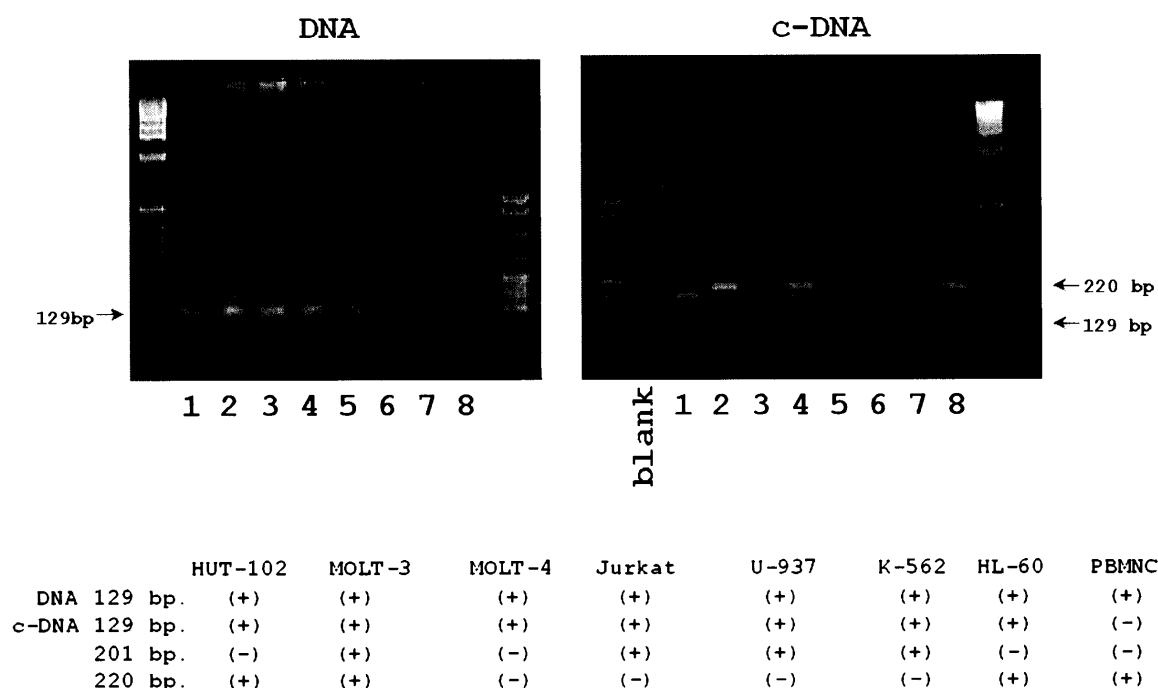


図1 各種血液細胞株の degenerate PCR による HERV 関連遺伝子の検出

1. Jurkat, 2. MOLT-4, 3. MOLT-3, 4. HL-60, 5. PBMNC, 6. K-562, 7. U-937, 8. HUT-102. Blank はレーン3でもちいた MOLT-3 の RNA を逆転写せず PCR した結果を示す. low stringency PCR の結果, DNA ではどの細胞株でも一様に予想長 (129 bp) の増幅のみが観察された. しかし c-DNA では細胞株によって129 bp 以外の増幅も認められた. MOLT3 c-DNA で129 bp を含む全ての増幅がみられたため, これらすべての塩基配列の決定を行った.

いて, 7 mM 尿素を含む 5% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動した. 得られた塩基配列の相同性解析は BLAST SEARCH (<http://www.blast.genome.ad.jp/>) で検討した.

#### Northern blotting

MOLT 3 mRNA 5  $\mu$ g を glyoxal 法で変成後, 1% agarose 上で展開し, ナイロンメンブレンに転写した. プロブはサブクローニング産物をランダムラベル法でラベルし, 42°C でハイブリダイズした.

## 結 果

### 各種血液腫瘍細胞株での発現

図1に示すように, ジェノミック DNA レベルでは健常者末梢血単核球 (normal PBMNC) を含め HUT-102, MOLT-3, MOLT-4, Jurkat, U-937, K-562, HL-60 のすべての細胞株でプライマー設定上の予想サイズ (129 bp) のみに増幅を認めた. しかし mRNA 由来の cDNA レベルでは normal PBMNC では129 bp の増幅を認めず, MOLT-3, Jurkat, U-937, K-562 では予想サイズ以外に201 bp の増幅を, HUT-102, MOLT-3, HL-60, normal PBMNC で220 bp の増幅も認めた. このうち, 129,

201, 220 bp の増幅を認める MOLT-3 を用いて129, 201, 220 bp 増幅産物すべての塩基配列を決定した. 塩基配列の決定

得られた129 bp 増幅産物の塩基配列を図2に示す. 5', 3' 末端に, 用いたプライマー (5'MOP-UP, 3'RT-A) 配列を認めた. この単離断片の相同性検索を行った結果 (表2), HTLV-1 とは全く相同性がなく, HuRRS-K (human retrovirus related sequence-K) の逆転写酵素領域と約69%の相同性を認めた. また, 最も相同性が認められたものはマウス内在性レトロウイルスである IAP と相同性があることが知られている ZNF (zinc finger protein) gene family の DNA 断片であったため, 分離断片を HERV-ZNF と命名した. また, human DNA sequence on chromosome 6 contains HLA class II, Arabidopsis thaliana DNA chromosome 4, Archaeoglobus fulgidus と一部相同性が認められた. また, HERV-ZNF 以外にいくつかのクローンを得たが, いずれも既知のリボゾーム RNA であった.

血液腫瘍における内在性レトロウイルスの発現についての検討は文献的には認められなかった. また

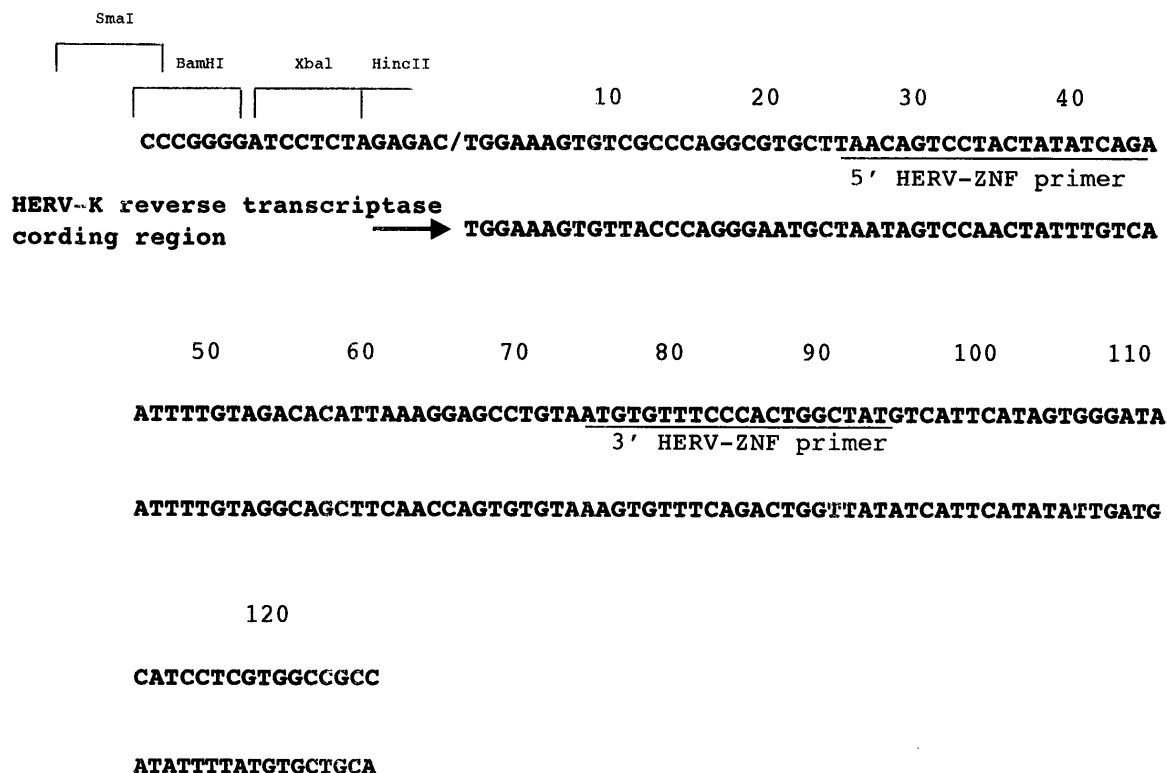


図2 分離した129 bp PCR産物の塩基配列  
得られた塩基配列を示す。129 bpであり、両端に low stringency PCR primer 配列を有しており、HERV-ZNFと命名した。この塩基配列内部に HERV-ZNF specific primer を設定し、competitive PCRによる発現の定量に用いた。

表2 相同性解析の結果

Sequences producing High-scoring Segment Pairs:	High Score	Probability P (N)	N
Human DNA from chromosome 19-specific cosmid F25419 containing ZNF gene family members	...166	8.8e-12	3
Homo sapiens chromosome 19, overlapping cosmids F18547, F11133, R27945 and R32804	...166	8.6e-11	3
Human DNA sequence from PAC 172K2 on chromosome 6 contains HLA class II	...159	8.9e-09	2
Homo sapiens Chromosome 12q24 PAC RPC11-128 M12	...121	0.011	2
Human endogenous retrovirus related sequence K reverse transcriptase gene	...130	0.097	1
Arabidopsis thaliana DNA chromosome 4, BAC clone T9A21	...119	0.991	1
Archaeoglobus fulgidus section 17 of 172	...118	0.997	1
Human DNA sequence from PAC 696H22 on chromosome Xq21.1-21.2. contains a mouse E25 like gene	...116	0.9998	1

degenerate PCR analysisの結果、ジェノミックDNAレベルではすべての血液腫瘍株に HERV-ZNF が認められたことから、一次的に腫瘍化に関連しているとは考えられず、むしろ二次的に腫瘍細胞の不死化に関与している可能性が考えられた。以上から、ウィルス感染から発症する成人T細胞性白血

病(ATL)における HERV-ZNF の発現を検討するべく図2の下線部に、新たに特異的プライマー(5' HERV-S, 3'HERV-A)を設定し、ATL症例での発現の差異を competitive PCR で定量・比較検討した。

臨床症例での発現の定量・比較検討

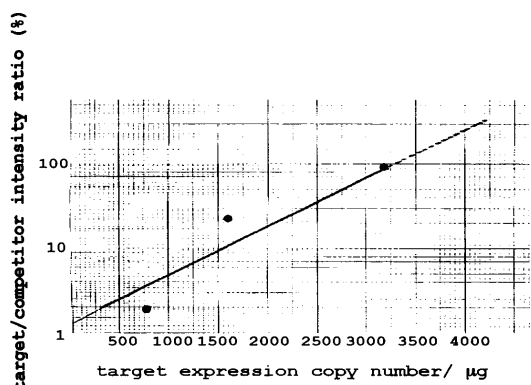


図3 HERV-ZNF 発現量の測定  
MOLT3 total RNA を抽出し c-DNA に逆転写後, internal control として  $\beta$ -actin を用いた competitive PCR を施行した. この template と HERV-ZNF specific primer が結合しうる既知の濃度の competitor を用いて competitive PCR を施行した (上図). 結果をポリアクリルアミドゲルで展開し, CCD image sensor で検出後, densitometer で輝度を測定し, control curve を作成した (下図).

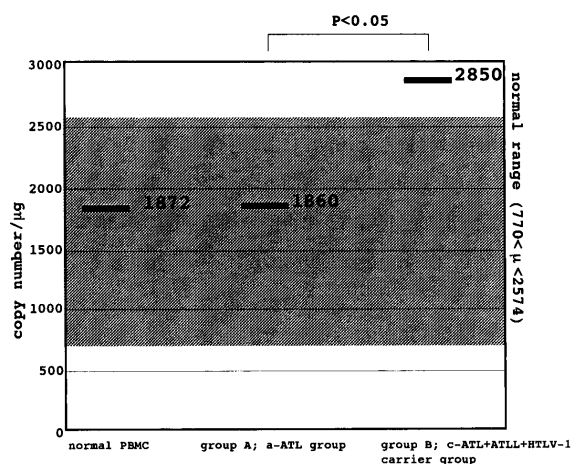


図4 健常人単核球, ATL 症例における HERV-ZNF の平均発現量  
normal PBMNC 10 症例の発現量から, この遺伝子の平均発現量を信頼度 99% で算出した ( $770 < \mu < 2574$ ; 網掛け部分). 同様に ATL 症例を, 急性 ATL 症例群とキャリアーを含む非急性 ATL 症例群に分け, 平均発現量を算出した. また両群の平均発現量の有意差検定は t 検定 ( $p < 0.05$ ) で検討した.

	$\geq 2574$	$< 2574$
group A; a-ATL group	1/4 (25%)	3/4 (75%)
Group B; c-ATL+ATLL+HTLV-1 carrier group	5/6 (83.3%)	1/6 (16.7%)

図5 非 a-ATL および a-ATL 症例間における HERV-ZNF 発現量の差異の検討  
発現平均値の上限を越えたものの頻度を両 group 間で比較した.

ATL 症例単核球, 健常人単核球における HERV-ZNF 発現の定量のため, 標準曲線を作成した (図 3). この標準曲線の測定範囲は 460-3250 copy number/ $\mu$ g であり, 測定範囲外のものに関しては, 症例として棄却した. 用いた ATL 症例単核球および健常人単核球を表 1 に示す. 健常人単核球の発現を図 4 に示す. 図 4 から, HERV-ZNF の健常人単核球における平均発現量は 1872 copy number/ $\mu$ g であった. また信頼度 99% で推定される HERV-ZNF の健常人単核球における平均発現量を求めたところ (網掛け部分), 770~2574 copy number/ $\mu$ g であり, 既存の報告同様の発現量であった<sup>7-10</sup>. 一方, 同様に ATL 症例の HERV-ZNF 平均発現量 (図 4) を急性 ATL グループ (group A), およびキャリアーを含む非急性 ATL グループ (group B) の 2 群に分け検討したところ, それぞれ 1860, 2850 copy number/ $\mu$ g であった. 次にすべての ATL 症例について, 健常人単核球から得られた HERV-ZNF の平均発現量の上限値である 2574 copy number/ $\mu$ g 以上 (6 症例) と未満 (4 症例) の 2 群に分け, 発現の差異を検討したところ (図 5), 2574 copy number/ $\mu$ g 以上の群に, キャリアーを含む非急性 ATL グループ (group B) が 5/6 症例 (83.3%) 含まれており, 2574 copy number/ $\mu$ g 未満では 1/6 症例 (16.7%) のみであった. 逆に急性 ATL グループ (group A) は 2574 copy number/ $\mu$ g 未満の発現群の方に多かった (75.0%). そこで図 4 に示すように, 急性 ATL グループ (group A), キャリアーを含む非急性 ATL グループ (group B) 各グループ間の発現の有意差検定を行った. その結果, 非急性 ATL グループの平均発現量は 2850 copy number/ $\mu$ g であり, 一方急性 ATL グループの平均発現量は 1860 copy number/ $\mu$ g と非急性 ATL グループで有意に発現が高いことが明らかになった ( $P < 0.05$ ).

#### HERV-ZNF の全長解析

MOLT3 を用いたノザンプロットによる解析から, この 129 bp 断片を含む転写産物全長は, 約 4.8 kb であった (図 6).

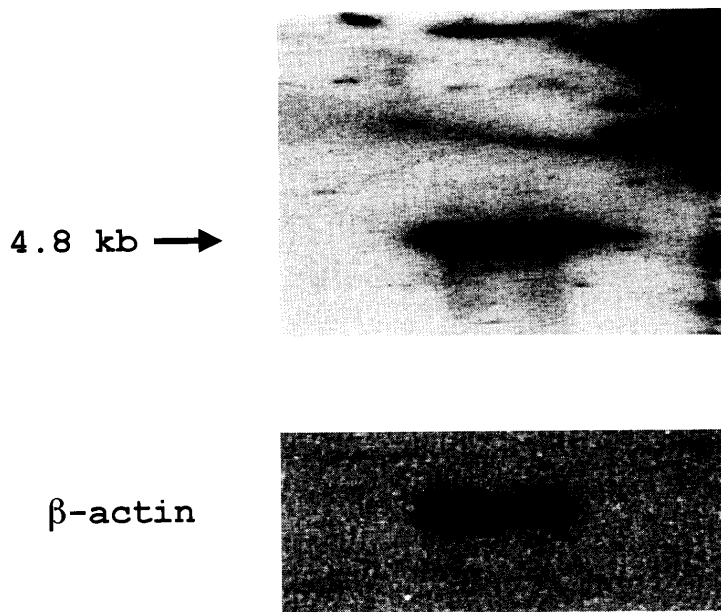


図6 HERV-ZNFの全長の決定  
MOLT3 m-RNA 5 $\mu$ gを用い、  
northern blotを行った。プローブ  
はクローニングした129 bp断片  
を用いた。

### 考 察

1974年に Yoshiki et al.<sup>1</sup>が、New Zealand B/W F1 マウスに認められるループス腎炎の病変部に、ERV 外被蛋白である gp70 と、それに対する自己抗体からなる免疫複合産物が沈着していたことを報告して以来、SL/Ni マウスにおける血管炎<sup>13</sup>や ddY マウスにおける IgA 腎症<sup>14</sup>でも ERVs の関与が示唆されている。またこれらの ERVs をもとに、ヒトでも多数の HERVs (clone 4-1<sup>7</sup>, ERV<sup>8</sup>, HuRRS<sup>9</sup>, HLM-2<sup>10</sup>) が単離されている。また各種疾患との関連としては SLE や慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群の病変部から HERVs の存在を示唆する報告<sup>2-4</sup>や、間質性肺炎やサルコイドーシスの肺胞洗浄液から ERV 外被蛋白領域 mRNA 検出の報告<sup>5</sup>、また多発性硬化症の病変部から逆転写酵素領域 mRNA 検出の報告<sup>6</sup>などがなされている。これらの報告同様、我々も ERV 間で保存されていることが知られている逆転写酵素領域に設定したプライマーを用いた degenerate PCR で予想長である 129 bp 増幅産物を血液腫瘍細胞株で検出し得た。DNA レベルでは健常人 PBMC も含め、一様に 129 bp 増幅を認めたことは、これまでの報告同様、ERVs がすべての細胞ゲノムに組み込まれていることを示唆するものと考えた。一方 mRNA レベルでは健常人 PBMC では予想長増幅を認めなかった。これは健常人 PBMC では HERV-ZNF が mRNA として転写されていないということではなく、その後施行した normal PBMC における competitive PCR の結果、

HERV-ZNF の発現は規則性がなく様々であったことから、用いた症例では発現量が低いため検出されなかったものと考えた。また、MOLT3 から得られた 129 bp 増幅産物の塩基配列はヒト乳癌細胞株で活性化の報告がある HuRRS-K<sup>9</sup><sup>16</sup> の逆転写酵素領域と約 68% 相同性があり、HTLV-1 とは全く相同性がないことから、Andy Shih ら<sup>12</sup> が報告しているのと同様、この方法で新規の HERV を検出し得たと考えられた。相同性解析では、その他の候補も得られたが、human DNA sequence on chromosome 6 contains HLA class II は両端プライマー配列は一致したが 3'→5' の反対向きで相同性があったことから棄却した。また *Arabidopsis thaliana* DNA chromosome 4, *Archaeoglobus fulgidus* の 2 つについては 5' プライマー配列は認められたが、3' プライマー配列が完全に保存されていなかったため、非特異的なものと考え棄却した。最も相同性の高かった human ZNF family gene of chromosome 19 (Lamerdin et al. unpublished data) については、この相同領域においてマウス内在性レトロウイルスと考えられている IAP と相同性が高いことが報告されており、またこれまでにレトロウイルス断片が含まれている転写因子 (zinc finger protein<sup>18</sup>, leucine zipper protein<sup>19</sup>) の報告があることから、この転写産物の機能の詳細は現在不明ながら、生理的条件下で存在可能と考えられた。また 129 bp 以外の増幅産物の塩基配列も決定したが、リボゾーム RNA や、既知のもので高い相同性を示すものではなく、非特異的な増幅と考えた (data not shown)。

この遺伝子の mRNA レベルの発現を健常者10例で検討したところ、発現パターンはランダムであり、相同性解析の結果と合わせて考えると、いままでの報告<sup>7-9</sup>同様、この HERV-ZNF は生理的に、また発現に個人差をもってヒトゲノム上に存在するものと考えられた。一方、内在性レトロウイルスの癌細胞における発現の検討の報告としては、乳癌細胞でのもの<sup>9,16</sup>が多く、血液腫瘍における発現の検討は文献的には認められなかったため、今回我々は HERV-ZNF の発現を ATL 症例において比較検討した。キャリアーを含む非急性 ATL グループでは、急性 ATL グループよりも有意に HERV-ZNF の発現が高いことが明らかになった ( $P < 0.05$ )。ATL はその原因ウイルスである HTLV-1 が T リンパ球に感染後、数十年の経過を経て ATL を発症するが、感染者すべてが ATL を発症するわけではなく、感染ウイルス量が増加した後、少なくとも4ヒットの細胞性遺伝子異常が起こることにより発症する<sup>17</sup>と考えられている。感染後の ATL 発症の有無については、感染後のウイルス量を検討した結果、ウイルス量が一次関数的に増加し ATL 発症に至る群と、一生増加せず一定量のまま経過する群とが存在することが知られており、このような分岐点は生体側の何らかの反応によるものと考えられているが詳細は不明であ

る。我々が分離した HERV-ZNF は生理的にかつ個人差をもって発現していることから、ATL の病勢に何らかの役割を担っている可能性が考えられた。またその機能としては Kato et al. がクローニングした ERV 断片を含む zinc finger protein の発現が絨毛癌組織において低下していた、という報告<sup>18</sup>と考えあわせると、Fig. 7 に示すように HTLV-1 感染を受けなければ、HERV-ZNF は、その発現に変化を認めないが、HTLV-1 感染を受けた際、非急性期 ATL で発現が有意に増加しており、HERV-ZNF が生体側の反応として ATL の病勢進行に対し、抑制する方向で作用している可能性が示唆された。今後、HERV-ZNF の生理的意義をさらに解析するため、knock out もしくは強発現系を用いて検討する予定である。また今回発現量の検討を各病期の ATL 症例で観察したが、その他の不死化・腫瘍化細胞、ウイルス感染細胞での発現の検討についても行っていく予定である。

## 結 語

内在性レトロウイルスの各種動物間で保存されている逆転写酵素領域にデザインしたプライマーによる PCR で新規の HERV 関連遺伝子を分離した。この遺伝子は、HuRRS-K 逆転写酵素領域と約68%相

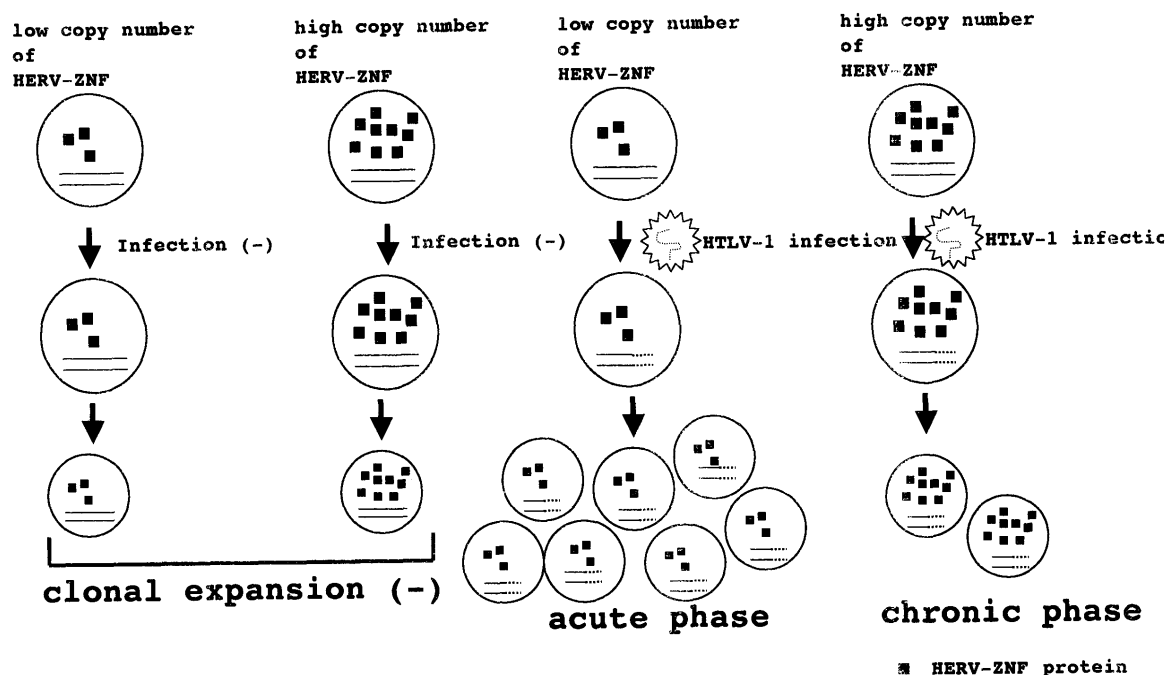


図7 HERV-ZNF による ATL 発症制御モデル  
HERV-ZNF は既知の内在性レトロウイルスと同様、健常人でもランダムに発現している。HTLV-1 感染を受けなければ、その発現量の個人差は影響しないが、HTLV-1 感染を受けた後、HERV-ZNF の発現の多少が ATL の病勢進行に影響する可能性が考えられる

同性があつた。この遺伝子の健常者における発現はランダムであり、ATL 症例における発現の検討から非急性期 ATL グループで高発現であり、急性期 ATL グループで低発現であることから、HTLV-1 感染後の生体側の反応として ATL の進展に関与する因子である可能性が示唆された。

### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました近畿大学医学部第3内科学教室 金丸昭久教授、近畿大学堺病院堀内 篤教授に深謝いたします。また、終始懇切なご指導、ご助言、ご校閲をいただいた近畿大学医学部第3内科学教室辰巳陽一先生、前田裕弘先生、ならびに同教室諸兄に深謝いたします。

### 文 献

1. Yoshiki T, Mellors RC, Strand M, August JT (1974) The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New Zealand mice. *J Exp Med* 140: 1011-1027
2. 丸山直記, 菱川隆史, 高添一典 (1993) ヒト内在性レトロウイルスと免疫疾患. *Med Immunol* 20: 155-160
3. 竹内 薫 (1994) 慢性関節リウマチにおけるヒト内在性レトロウイルスの発現. *北海道医誌* 69: 821-835
4. 山野精一, 斉藤一郎 (1995) シェーグレン症候群患者唾腺におけるレトロウイルス関連蛋白の免疫組織学的検討とウイルスの検出. *日本臨床* 53: 98-102
5. 田村尚亮 (1994) 間質性肺疾患と内在性レトロウイルス. *最新医学* 49: 307-311
6. Lefebvre S, Hubert B, Tekaiia F, Brahic M, Bureau J. F (1995) Isolation from Human Brain of Six Previously Unreported c-DNAs Related to the Reverse Transcriptase of Human Endogenous Retroviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 231-237
7. Repaske R, Steel PE, O'neill RR, Rabson AB, Martin MA (1985) Nucleotide Sequence of a full-length human endogenous retroviral segment. *J Virol* 54: 764-772
8. O'Connell CD, Brien S, Nash WG, Cohen M (1984) ERV3, a full-length human endogenous provirus: chromosomal localization and evolutionary relationships. *Virology* 138: 225-235
9. Ono M, Yasunaga T, Miyata T, Ushikubo H (1986) Nucleotide Sequence of Human Endogenous Retrovirus Genome Related to the Mouse Mammary Tumor Virus genome. *J Virol* 60: 589-598
10. Callahan R, Chiu IM, Wong JFH, Tronick SR, Roe BA, Aaronson SA, Schlom J (1985) A new class of endogenous human retroviral genomes. *Science* 228: 1208-1211
11. Shimoyama M and members for the lymphoma study group (1991) Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol* 79: 428-437
12. Shih A, Misra R, Rush MG (1989) Detection of multiple, novel reverse transcriptase coding sequences in human nucleic acids: relation to primate retroviruses. *J Virol* 63: 64-75
13. Miyazawa M, Nishio J, Chesebro B (1987) Genetic control of T-cell responsiveness to the Friend murine leukemia virus envelope antigen. Identification of class II loci of the H-2 as immune response genes. *J Exp Med* 166: 890-908
14. Takeuchi E, Doi T, Shimada T, Muso E, Maruyama N, Yoshida H (1989) Retroviral gp70 antigen in spontaneous mesangial glomerulonephritis of ddy mice. *Kidney Int* 35: 638-646
15. Tonjes RR, Limbach C, Lower R, Kurth R (1997) Expression of human endogenous retrovirus type-K envelope glycoprotein in insect and mammalian cells. *J Virol* 71: 2747-2756
16. Saeki M (1984) Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T cell leukemia cells. *Nature* 309: 640-642
17. 畑中正一. ATL と AIDS, 東京: 南江堂, 1994
18. Kato M, Shimotohno K, Leeuwen DV, Cohen M (1990) Human proviral mRNAs down regulated in choriocarcinoma encode a zinc finger protein related to Kruppel. *Mol Cell Biol* 10: 4401-4405
19. Proux V, Provot S, Schmittbuhl MPF, Laugier D, Calothy G, Marx M (1996) Characterization of a leucine zipper containing protein identified by retroviral insertion in Avian neuroretina cells. *J Biol Chem* 271: 30790-30797