

できた。その一部については既に原因遺伝子のクローニングを完了し、遺伝子産物の一次構造が明らかになっている。また変異体に正常遺伝子を導入することによって、表現型を野生型に回復させる「遺伝子治療」実験も進行中である。たとえば *satori* の原因遺伝子は、zinc finger モチーフを2つ、BTB ドメインを1つ有する転写因子と思われるタンパク質をコードし、5'側非翻訳領域には性決定遺伝子 *transformer* 産物の結合コンセンサ

ス配列が存在していた。すなわち、*transformer* タンパク質の直接のターゲットと推定される。*in situ* hybridization, レポーター遺伝子発現パターンの検討によって、*satori* 変異における性指向性の変化が、脳触覚葉ニューロンの性決定の異常に基づく可能性が示唆された。個体から分子へ、分子から個体へ、という両方向のアプローチにより、行動制御機構の本質にどこまで迫りうるか、論議したい。

第12回遺伝医学研究会

日 時 1996年10月8日(金) 18:00~20:00
会 場 東京女子医科大学 第二臨床講堂

開会挨拶

(学長代行) 橋本葉子
座長 (消化器内科) 長谷川潔

1. HCV core DNA ワクチンの基礎的検討

(消化器内科) 徳重克年
座長 (内分泌内科) 磯崎 収

2. 甲状腺特異的転写因子の発生過程における役割

—Gene Targeting による解析—

(Laboratory of Molecular Carcinogenesis, National Cancer Institute, USA) 木村芝生子

閉会挨拶

(内分泌内科) 對馬敏夫

1. HCV core DNA ワクチンの基礎的検討

(消化器内科) 徳重克年・
飯塚愛子・山口尚子・清水 健・
宮園裕子・石川賀代・小島真二・
木村 知・静岡 徹・春田郁子・
長谷川潔・山内克巳・林 直諒

今回我々は、マウスにおいてインフルエンザウイルスに対する予防効果が報告されている DNA ワクチン法を、HCV のなかでも比較的変異の少ない core 領域を用いて検討した。具体的には、HCV core DNA ワクチン construct を作製し、これをマウスに筋注射し、cytotoxic T 細胞活性を調べた。

[方法と結果] HCV の core 領域 (pHCV2-2) と、5' non-coding 領域と core 領域の両方 (pHCV4-

2) を含んだ DNA ワクチン construct を作製した。これらのワクチン construct を、Balb/c マウスの大腿四頭筋に100 μ g ずつ4回筋注射した。結果、コントロール群に比較して pHCV2-2 および pHCV4-2 を投与した群において抗 HCV core 抗体の若干の上昇が認められた。次に HCV-DNA ワクチンの生体内での cytotoxic T 細胞の誘導の有無を検討するために、持続的に HCV core 蛋白を発現した Sp-2/0 細胞 (HCV-SP) を免疫したマウスに投与した。

その結果、pHCV2-2 の DNA ワクチンを投与されたマウスでは有意に腫瘍の発生率および大きさの縮小効果が認められた。またこれらの抗腫瘍効果が本当に cytotoxic T 細胞によるものか確認するために、*in vitro* の cytotoxic activity を調べ、

実際にワクチンを投与されたマウス群では、HCV-SP 細胞に特異的に killing 活性が認められた。

〔結語〕我々の開発した HCV core DNA ワクチン construct は、マウスにおいて cytotoxic T 細胞の誘導に成功し、HCV core 蛋白を発現した腫瘍細胞の増殖抑制効果を示した。したがって、この方法は、HCV、インフルエンザウイルスのように変異が多く、そのことがワクチン開発の障害となっているウイルスでは、今後効果が期待される新しい方法である。

2. 甲状腺特異的転写因子の発生過程における役割—Gene Targeting による解析—

(Laboratory of Molecular Carcinogenesis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U.S.A)

木村芝生子

甲状腺特異的転写因子は、thyroid-specific enhancer-binding protein (T/EBP), あるいは thyroid-specific transcription factor-1 (TTF-1) と呼ばれるホメオドメインを含む DNA 結合蛋白

である。T/EBP (TTF-1) は甲状腺に発現し、甲状腺ホルモン生合成に必要な甲状腺ペルオキシダーゼ、チログロブリン、甲状腺刺激ホルモンレセプター遺伝子の発現調節を行っている。また、T/EBP (TTF-1) は甲状腺以外に肺で発現することが知られていたが、最近になって、肺に特異的なサーファクタント蛋白 A, B, C およびクララ細胞分泌蛋白遺伝子の発現調節にも関与していることが明らかになった。T/EBP (TTF-1) mRNA の発現は、ラットでは胎生10.5日で既に甲状腺、肺原基、ならびに視床下部領域でみられ、懐胎期間中その発現は持続する。このことは T/EBP (TTF-1) が単なる甲状腺、あるいは肺特異的な遺伝子の発現のみならず、これらの器管形成にも何らかの形で関与している可能性を示唆する。ごく最近、作製に成功した *T/ebp* (*Ttf-1*) ノックアウトマウスを用いた研究より、T/EBP (TTF-1) が、従来の甲状腺ならびに肺で特異的に発現する遺伝子の発現調節のみならず、甲状腺、肺、視床下部、および脳下垂体の形態形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。