

氏 名	中 島 節 子 なか じま せつ こ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 460 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学位論文題目	Studies on Virus-Specific Surface Antigens in Adenovirus-Infected and Tumor Cells (ヒトアデノウイルス感染細胞および腫瘍細胞におけるウイルス特異的表面抗原についての研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 藤 洋 平 教 授 安 平 公 夫 教 授 植 竹 久 雄

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトアデノウイルス12型 (Ad-12) による腫瘍化細胞表面にはウイルス特異的な腫瘍移植抗原 (TSTA) が新しく出現する。TSTA は生体での移植腫瘍拒絶反応により検出され、腫瘍免疫の成立に重要な意義をもつ一方、ウイルス遺伝子の初期機能とも関連し、細胞の腫瘍化に何らかの役割を果しているのではないかと考えられている。我々は Ad-12 により *in vitro* でトランスフォームした細胞表面に蛍光抗体法によりウイルス特異的表面抗原 (S 抗原) が検出できることを見出したので、S 抗原のもつ生物学的性状について調べ、*in vivo* で検出される TSTA との関係調べた。また Ad-12 感染細胞にも同じ抗原が形成されるかどうかをみるため、Ad-12 感染直後の細胞が Ad-12 腫瘍の発生を抑制するかどうかを調べた。

実験結果を要約すると次のようであった。

(1) S 抗原は *in vitro* で Ad-12 によりトランスフォームしたhamster 5 細胞株、マウス 1 細胞株のすべてにおいて陽性であったが、Ad-12 により生じたhamster 及びマウスの腫瘍細胞ではいずれも陰性であった。S 抗原陽性 (S (+)) のトランスフォームhamster 細胞をhamster に移植して得られた腫瘍由来細胞ではS 抗原は陰性 (S (-)) であった。トランスフォーム細胞のクローンを用いても同様の結果が得られた。S (-) の腫瘍由来細胞は *in vitro* で長期に継代すると、継代約20~50代でS (+)細胞が出現した。

(2) S (+)細胞とS (-)細胞の腫瘍形成能を生後3週目のhamster に50%腫瘍を発生させる細胞数 (TPD₅₀) で比較すると、S (+)細胞はS (-)細胞に比べ約10倍の細胞数を必要とした。また同一の細胞株由来の陰性細胞と陽性細胞を比較しても同様の差がみられた。

(3) S (+)のトランスフォーム細胞のクローンと、同細胞をhamster に移植して得られた腫瘍由来のS (-)細胞について Ad-12 腫瘍免疫に対する免疫感受性を、あらかじめ Ad-12 免疫或いは X線照射したhamster における被検細胞の TPD₅₀ で比較した。S (+)細胞とS (-)細胞の TPD₅₀ は非処理hamster で

はそれぞれ $10^{4.6}$ と $10^{3.7}$ 細胞, Ad-12 免疫ハムスターでは $\geq 10^{7.5}$ と $10^{6.2}$ 細胞, X線照射ハムスターでは $10^{3.4}$ と $10^{3.2}$ 細胞となり, S(+)細胞はS(-)細胞より免疫感受性が強いことを示された。

(4) S(+)細胞とS(-)細胞の免疫原性を, 生下時に腫瘍発生量のAd-12を接種したハムスターをその潜伏期に凍結融解処理を行った被検細胞で免疫することにより抑えられるかどうかでみると, 細胞数を多くすると(約 10^8 細胞/ハムスター)S(+)細胞でのみ腫瘍発生抑制の傾向がみられた。

(5) 生下時に腫瘍発生量のAd-12を接種しておいたハムスターを15日目にAd-12感染細胞で中途免疫すると著明な腫瘍発生抑制効果がみられた。この効果はウイルスが増殖できるヒト細胞及び増殖できないハムスター及びマウス細胞のいずれの場合にもみられ, またFUdR処理によりウイルスの増殖を抑制しておいたヒト細胞でもみられ, かつAd-12特異的であった。

以上のような実験結果から, *in vitro* で蛍光抗体法により検出されるAd-12特異的S抗原は腫瘍細胞の免疫感受性そしておそらくは免疫原性を左右し, また更にはこれらの性質を介して腫瘍形成能を左右する大きい要因の一つとなると考えられ, *in vivo* で検出されるTSTAと密接に関連していることが明らかとなった。またTSTAはAd-12感染細胞でも産生され, 抗腫瘍免疫を誘起し得ることを証明したが, この様な細胞性免疫はアデノウイルス感染症に対する免疫機構の一つとしても働いているものと推定される。

論文審査の結果の要旨

ヒトアデノウイルス12型(Ad-12)腫瘍細胞には移植免疫で検出される腫瘍移植抗原(TSTA)が, トランスフォーム細胞表面には蛍光抗体で検出されるS抗原が認められる。中島はS抗原の生物学的性状, SとTSTAの関係, Ad-12感染細胞でのTSTA形成の有無を調べ, 次の点を明らかにした。(1)トランスフォーム細胞株は総てS抗原陽性(S(+)), 腫瘍細胞は総てS(-)である。S(+)細胞の移植で出来た腫瘍由来細胞はS(-)を示す。S(-)細胞は長期継代培養でS(+)に変る。(2)ハムスターに腫瘍を形成させるには, S(+)細胞はS(-)細胞の約10倍量を要する。(3)Ad-12腫瘍免疫に対する感受性を, Ad-12免疫或はX線照射ハムスターで比較すると, S(+)細胞はS(-)細胞より感受性が高い。(4)凍結融解細胞で抗腫瘍免疫原性を比較すると, S(+)細胞の方がS(-)細胞より強い。(5)生下時Ad-12接種ハムスターにおける腫瘍発生は, Ad-12感染細胞による中途免疫で抑制される。

即ち, Ad-12特異的S抗原は, 腫瘍細胞の免疫感受性, 免疫原性, 腫瘍形成能と密接に関連し, TSTAと密接な相関を示すこと, 又TSTAはAd-12感染細胞でも形成され免疫原として働くことを明らかにした研究であって, 腫瘍免疫, ウイルス感染に対する免疫について貢献するものである。

よって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。