

氏名	日合弘 ひ あい ひろし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第656号
学位授与の日付	昭和51年5月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Temperature Dependent Rosette Formation by Mouse Lymphoma Cells due to Viral Hemadsorption (ウイルス赤血球吸着機序によるマウスリンパ腫細胞の温度依存性ロゼット形成)
論文調査委員	(主査) 教授 花岡正男 教授 翠川 修 教授 濱島義博

論文内容の要旨

マウスリンパ腫細胞の中には低温下でヒツジ等の異種動物赤血球と混合静置すると、赤血球を細胞表面に吸着しロゼットを形成するものがあることを見出した。この現象には細胞レセプターの性状により二型が区別された。その一型は参考論文(1)に示した結合性好異寒冷凝集素 (IgM) をレセプターとするもので、骨髓由来リンパ球あるいは未熟な抗体産生細胞に対応するリンパ腫とみなされた。他型は、細胞表面に附着したC型ウィルス粒子の赤血球凝集素を介して細胞に赤血球が吸着される、いわゆる赤血球吸着現象に基くものである。本論文では主に後者についてラッシュャーウィルス誘発リンパ性白血病培養株 RD-12 を用いて、ロゼット形成の機序を解析した。

1) RD-12 のロゼット形成には明瞭な温度依存性があり、0~4℃でのみロゼット形成が見られ37℃では全く起らない。4℃で形成されたロゼットを37℃に加温すると急速に解離がおこった。この結合にはCa⁺⁺, Mg⁺⁺ を必要とせず0.01M EDTA の存在下でも起る。

2) ヒツジ以外にも数種の赤血球が吸着され、レセプターの結合特異性の巾は広い。また細胞株により結合される赤血球の種類には差異がみられた。

3) ロゼット形成は正常血清存在下で完全に抑制された。定量的ロゼット抑制試験を考案し、この方法により正常血清因子の分析を行った。本因子はマウス、ラット、ハムスターをはじめとする多くの動物種にわたり分布していた。耐熱性、高分子量物質でカオリンに吸着された。プロナーゼ処理により活性は低下した。

4) ロゼットの電顕観察により、赤血球は細胞表面に簇集して附着するC型粒子を介して結合しており、本現象はウィルス性赤血球吸着現象に基くものと解された。細胞赤血球のそれぞれを各種酵素、マウス血清で処理したところ、細胞のトリプシン処理およびマウス血清処理によってロゼット形成能は失われた。この細胞を電顕的に観察しても細胞表面のウィルス粒子の著しい減少はみられないところから、これらの処理は細胞表面からウィルス粒子を遊離せしめるのではなく、レセプターとの不可逆的な結合、ある

いはその破壊によりロゼット形成能を失わせるものと考えられた。培養に用いた牛胎児血清中にも抑制因子が含まれているが、この因子は4℃でのみウィルスレセプターと結合するが、37℃では結合しないことから、温度依存性を示さないマウス血清因子とは明瞭に区別された。従って通常の培養条件では牛胎児血清が存在しても細胞はロゼット形成能を失わない。これに対し、RD-12細胞をマウスに接種し形成された腫瘍から得た細胞は全くロゼット形成能を示さなかった。しかしこれを再び培養すると急速にロゼット形成能を回復した。トリプシン処理、マウス血清処理細胞を培養した場合にも、ほぼ同様の経過で回復がみられた。この事実は、不可逆的抑制因子のない条件下では、新しく産生されたウィルス粒子により急速に新しいレセプターが形成されたものと解釈された。

5) RD-12と同様のロゼット形成能は、172例のマウスリンパ腫を検索した内、23/61例のAKRリンパ腫でみられたが、化学発癌剤やX線による誘発白血病および自然発生細網肉腫などではみられなかった。また好異寒冷凝集素によるロゼット形成とは、マウス血清因子に対する感受性の有無により容易に区別することが出来た。本現象の免疫学的特異性については、更に検索が必要であるが、マウス白血病ウィルスの赤血球凝集能との関連について若干の討論を加えた。

論文審査の結果の要旨

マウスリンパ腫細胞が無感作羊赤血球と低温でロゼットを形成する現象を発見し、二型を区別した。一型は好異寒冷凝集素(IgM)を膜レセプターとするAntigen Binding Cell Tumorで、一型は細胞表面に簇集性に附着したC型ウィルス粒子の血球凝集素を介するものであった。

後者について、ラッシュャーウィルス誘発マウスリンパ腫の培養株を用いてロゼットの形成機序を研究した。本現象は0~4℃でのみおこり、正常血清中の耐熱性因子により強く抑制された。ロゼット抑制試験を駆使し血清抑制因子の物性、分布、in vivoとin vitroでの作用機序を解明した。この型のロゼット形成は、172例の各型マウスリンパ腫中、AKR胸腺型白血病では23/61に陽性例をみたが、化学発癌剤、X線誘発白血病、自然発生細網肉腫等では陰性であった。

本研究はマウスリンパ腫の細胞表面マーカーの広汎な調査に基いて、二型の温度依存性レセプターを発見し、特にウィルス赤血球吸着現象に基くロゼット形成については関連因子のほぼ全貌を解明し、リンパ腫細胞とウィルスの相互関係について重要な新知見を加えた。

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。