

【163】

氏 名	西 部 陽 子 にし べ よう こ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 63 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 7 月 23 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	ヒトアデノウイルス12型による発癌の免疫化学的ならびに 生物学的研究

論文調査委員 (主 査) 教授 高木博司 教授 掛見喜一郎 教授 山科郁男

論 文 内 容 の 要 旨

癌ウイルス発癌機構の解明は、現在未開の領域である抗ウイルス腫瘍物質の開発に有力な手がかりを与えるものと考えられる。そこで著者はヒトアデノウイルスの中で発癌性の最も強い12型アデノウイルスの発癌機構について基礎的研究を行なった。すなわち、本研究はアデノウイルス12型の非発癌性変異株の分離とその性状についての発癌性親株との比較研究並びにウイルスの感染力とT抗原形成能との相関に関する免疫化学的研究よりなり、得られた結果は次の通りである。

(1) ブタ腎継代細胞 (PS 細胞) によるアデノウイルス12型の感染価の定量に関する研究から、アデノウイルス12型が PS 細胞41°C という高温培養で細胞変性効果を示して効率よく定量されることを見出すと共に PS 細胞41°C で継代培養したウイルスはハムスターに発癌性を示さないことを明らかにした。さらにアデノウイルス12型 Huie 株のクローンレベルにおける解析から PS 細胞に細胞変性効果を示して増殖する非発癌性ウイルスは発癌性アデノウイルス12型の抗原性変異を随伴した変異株であることを明らかにした。

(2) 発癌性クローン(A)並びに非発癌性変異株 (12-0) の各種抗原形成能を比較した結果、12-0ウイルスは発癌性Aウイルスと同じく HeLa 細胞にはT抗原並びにウイルス型特異抗原、群共通抗原をそれぞれ形成するが、Aウイルスに比して抗原価は低い。ハムスターでの発癌実験に対比する初代ハムスター胎児培養細胞に対し発癌性AウイルスはT抗原のみ形成してウイルス抗原は形成しない。しかるに非発癌性12-0ウイルスはハムスター胎児培養細胞にT抗原並びにウイルス抗原共に形成し得ないことを明らかにし、発癌過程におけるT抗原形成能の重要性を指摘した。

(3) CsCl 密度勾配遠心法によりウイルスの物理化学的精製を行なった結果、発癌性Aウイルスの場合 buoyant density 1.34に相当して電子顕微鏡下に70m μ 大均一な完全ウイルス粒子が観察された。非発癌性12-0ウイルスは精製操作に不安定でありこわれ易く、発癌性Aウイルスの不完全粒子の示す buoyant density 1.27~1.29に相当して70m μ 以下の大小不同の粒子として観察された。

(4) 発癌におけるT抗原形成の重要性に基づいてアデノウイルスのT抗原形成能と他の機能との相関に関する免疫化学的研究を行ない、まず感染性ウイルスの証明されないアデノ腫瘍中にT抗原形成因子の存在することを発見した。このT抗原形成因子の諸性質を検討した結果、未熟ウイルス粒子が腫瘍中にあるものと推定した。

(5) 以上を確認するため、活性アデノウイルス12型のT抗原形成能と感染性の両機能の分離を試み、56°C 30分の加熱或いは免疫血清による中和によって両機能が分離することを見出した。すなわち、感染性を失なったアデノウイルス12型でも、HeLa細胞にT抗原を形成し、その形成能の有無は用いる細胞の喰菌力に影響されることを明らかにした。

(6) かくしてT抗原形成の発癌機構に最も関連が深いことが明らかとなったので、in vitroにおける抗ウイルス腫瘍物質のスクリーニングに際してはT抗原形成阻止力を指標とすべきことを指摘した。また従来の蛍光抗体法によるT抗原検出に関して検討を加えその精度を改善した。

論文審査の結果の要旨

本論文は抗ウイルス腫瘍物質の開発に役立つ指標を見出す目的で、ヒトアデノウイルス12型による発癌機構について基礎的検討を加えたものである。著者は発癌性を有するヒトアデノウイルス12型 Huie 株の組織培養中に、このウイルスの非発癌性変異株の存在することを見出し、これが、発癌性アデノウイルス12型の抗原性変異を随伴した変異株であることを明らかにすると共に、発癌性ウイルス（Aウイルス）および非発癌性ウイルス（12-0ウイルス）の物理化学的精製を行なって、両者を電子顕微鏡を用いて形態学的に比較した。その結果、発癌性Aウイルスは完全な粒子としてとらえられたが、非発癌性12-0ウイルスは大小不同の不完全粒子であって、Aウイルスより軽くてこわれ易いウイルスであると推定した。

また、Aウイルスと12-0ウイルスの各種抗原形成能について比較検討した結果、前者にはT抗原形成能が認められるのに対し、後者には認めることができなかった。この事実から、発癌にはT抗原形成能の有無が重要な必要条件となっていることを示した。また著者はアデノウイルスのT抗原形成能は感染力を失なったウイルスでも保持されていることを見出した。以上の成績から著者は in vitro における抗ウイルス腫瘍物質のスクリーニングに際して、ウイルス機能のうちT抗原形成阻止を指標とすることの重要性を指摘した。

以上の知見はアデノウイルスによる発癌機構の解析および抗ウイルス腫瘍物質の開発にきわめて重要な手がかりを与えたものであり、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。