

氏 名	河 合 明 彦 かわ い あき ひこ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 674 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 1 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	狂犬病ウイルスの持続感染の成立機序の解析

論文調査委員 (主 査) 教 授 植 竹 久 雄 教 授 野 島 徳 吉 教 授 松 本 清 一

論 文 内 容 の 要 旨

ウイルス感染において、ウイルスと細胞との間には、ウイルス増殖以外の多種多様の相互作用が観察される。その一つに持続感染があるが、まだその成立機序は明らかでない。この論文は狂犬病の固定毒ウイルス HEP 株と BHK 細胞（ハムスター由来の培養細胞）における持続感染の成立機序の解析を目的とする。

BHK 細胞は一般に HEP 株の感染で大量の子孫ウイルスを産生し、強い細胞変性 (CPE) を来すが、感染ウイルス材料によっていろいろの程度に細胞が生き残り、増殖して継代培養が可能となり、結局、大てい持続感染が成立する。この持続感染は次のような特徴を示した。

- 1) 細胞質内封入体形成及びウイルス産生が周期的に繰返される。(周期は約 2 週間)。
- 2) ウイルス産生量が強く制限され (初感染の $\frac{1}{10}$ 以下), CPE もほとんどない。
- 3) 同種ウイルスの再感染に対してのみ抵抗する。

この持続感染成立の要因を探ることが次の課題となる。

まずウイルスに対する感受性の低い細胞の選択やインターフェロン,あるいは CPE の弱い変異ウイルスの関与について検討したがいずれも否定的な結果を得た。

次に欠損性干涉粒子 (DI 粒子) の関与を検討した。DI 粒子は多くのウイルスで高濃度のウイルスを感染させて増やすことを繰返すことで検出され、感染性はないが、感染性ウイルスの増殖を抑制 (干涉) することが知られている。まず持続感染培養液を濃縮し、蔗糖密度勾配遠心法で精製したところ、感染性粒子より沈降速度の遅い DI 粒子が検出された。この粒子は他のウイルスでみられる DI 粒子と違って、ウイルス増殖の抑制のみならず、CPE をも強く抑制することが明らかとなった。同様の DI 粒子は狂犬病ウイルスの場合、高濃度のウイルス感染でも、又稀釈したウイルス液を数回繰返して感染させた場合でも検出される。そして、この DI 粒子を感染性ウイルスに添加して感染させれば、CPE を来すことなく容易に持続感染が成立することがわかった。

持続感染細胞を長期間継代維持していると、はじめのウイルス (LPV) より小さい Plaque を作るウイルス (SPV) が出現し、徐々に置換し、遂には LPV は完全に消失する。この変異株 SPV は次のような特徴を示す。

- 1) ウイルス増殖に際して、常に干渉作用のない欠損粒子の産生を伴う。
- 2) LPV よりも強い CPE を来し、持続感染の成立に時間がかかる。
- 3) 成立した持続感染培養からは LPV の場合とは沈降速度の更に遅い SPV 型の DI 粒子が検出された。
- 4) SPV 型の DI 粒子は LPV 及び SPV 両ウイルスの増殖を抑制するのに対して、LPV 型 DI 粒子は SPV の増殖を抑制できない。このような干渉作用に対する感受性の違いは LPV から SPV 産生へ置換してゆく現象に重要な役割を果していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

狂犬病固定毒ウイルス (HEP 株) の BHK 細胞 (ハムスター腎臓由来) における持続感染培養系の成立機序について解析した。

BHK 細胞はウイルス増殖に伴い、強い変性を来すが、一部の生残細胞が、増殖して持続感染が成立する。この培養系ではウイルスは周期的に産生され、数日遅れて欠損粒子 (DI 粒子) も周期的に産生される。この DI 粒子は狂犬病ウイルスにのみ強い干渉作用を示し、感染初期に加えると、ウイルス産生及び細胞変性が抑制され、容易に持続感染も再現される。この系にはインターフェロンは検出されない。

持続感染細胞を長期間培養し続けると、DI 粒子による干渉作用に抵抗する変異ウイルス (小さいプラックを作る) が出現し、次第に置換する。この変異ウイルスの持続感染系からは別の DI 粒子 (親株及び変異株の増殖に干渉する) が産生される。変異株では常に干渉作用のない欠損粒子 (DNI 粒子) が産生されるが、これは粒子表面のスパイクを欠く。

以上の所見は、狂犬病ウイルス持続感染系の成立について新たな機構を見出したものでその寄与するところは大きい。

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。