The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	HVJ（Sendaiウィルス）による細胞融合反応の初期過程の解析
Author(s)	三宅, 康子
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32166
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	三宅康子（みやけやすこ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 4388 号
学位授与の日付	昭和53年9月30日
学位授与の要件	理学研究科 生理学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**HVJ(Sendaiウィルス)による細胞融合反応の初期過程の解析**
論文審査委員	(主査) 教授 殿村 雄治 教授 佐藤 了 教授 岡田 善雄 講師 黒田 清子

論文内容の要旨

HVJ（Sendaiウィルス）は，培養動物細胞を融合させるというdrasticな反応を起こすウィルスであるが，この反応については，これまで次のような単純な理解しかなされていなかった。つまり，HVJ外膜（envelope）が細胞膜に融合（envelope fusion）し，ウィルス外膜が細胞膜間を橋渡しする結果，細胞間に連絡が生じ，融合（cell fusion）が起こるものと考えられてきた。細胞融合反応が，このような単純なものでないことを示す間接的なデータは多々得られてはきたが，直接的な証拠は今までなかった。ところが，今回以下に示すように，cytochalasin Dを用いることにより，上のような事実を具体的に証明することができた。

まず，細胞とHVJとの相互反応は，次のようなstepに分けて理解することができた。細胞とHVJを0℃にて混び合わすと，1）ウィルス粒子が，細胞表面に吸着し，細胞間を橋渡しする結果，細胞間凝集が起こる。次にこの細胞を37℃において培養すると，次のような反応が連続的に起こる。2）細胞表面上にウィルスによる血球吸着活性が現れる。3）ウィルス外膜と細胞膜との融合（envelope fusion）が起こり，ウィルス外膜のspike蛋白が，細胞膜中に組みこまれる。4）ウィルスのnucleocapsid strandがウィルス外膜から分離してくる。5）細胞がNaN_3感受性となる。6）細胞間融合（cell fusion）が起こる。

このような一連の反応を細胞運動の阻害剤であるcytochalasin D存在下で行なわせると，1)～5）の反応は全て進行するが，最後のcell fusionの反応は阻害される。この事実から，細胞融合反応とは，envelope fusionの結果，必然的にもたらされるような簡単な現象ではなく，もっと複雑な，細胞側の変化を伴うような反応であると考えられる。つまり，ウィルス外膜が，細胞膜に融合し，さらに細

胞の内側のcytoskeleton systemに何らかの変化をもたらす結果起こる反応であると思われる。cytochalasin存在下では，そのような細胞の内側の変化が阻害されるため，cell fusionにまで進行しないものと思われる。

このようなenvelope fusionとcell fusionとの分離は，上のように細胞側の条件を変化させなくても，ウィルス側の条件を変化させることによっても得られた。つまり，ウィルスの中味を欠いたウィルス外膜粒子をdetergent処理，lipid添加，透析により得ることができる。このような膜粒子をliposome-with-spikesと呼ぶことにする。ウィルスの代わりにこのliposome-with-spikesを用いて，細胞融合反応を行なわせると，envelope fusionは進行したが，cell fusionは起こらなかった。従って，cell fusionにはウィルス外膜以外のウィルス成分が必要であると思われる。そのような成分が，cytoskeleton systemを変化させることが，cell fusionの完結には必須であると思われる。

さらに，このliposome-with-spikesからspike成分を除いたliposomeだけでは，細胞表面への吸着は起こるが，細胞膜との融合（envelope fusion）は起こらないことが明らかにされた。従って，ウィルス外膜構造はウィルス感染（ウィルス外膜—細胞膜融合）のためのものらしく，細胞融合は，ウィルスの大量感染による二次的な細胞構造変化に伴う現象と理解される。

さらに，これらcell fusion，envelope fusionの反応をこのウィルスのもつ溶血活性との関連においても考察した。

論文の審査結果の要旨

HVJによる細胞融合現象は体細胞遺伝学という新しい学問分野をスタートさせる重要な役割を荷ったが，一方では細胞膜の理解に役立つ現象として，この方面への研究者の参加が増えつつある。

細胞融合反応には ①ウィルス外膜と細胞膜の融合，②細胞膜相互の融合という2つの現象が含まれており，一般的に①②は同一反応の両側面を見ているものと考えられる傾向が強い。然し細胞融合反応に於けるウィルスの量的効果や細胞の種類或は状態による融合の難易さの存在等をこの一元的考え方では説明がつかない。

本研究は①と②の反応を分離する事を試み見事に成功している。その方法も細胞側の人為的修飾と，その逆のウィルス側の修飾の両面から試みられ共に明確な結果を得ている。この事実は細胞相互の融合はうら打ち骨格構造への変化を与えることを無しにはおこり得ない事を示唆するものである。

さらに研究の副産物としてリポゾームと細胞膜との反応に関して今迄の理解を修正せねばならない結果が得られている。リポゾームは細胞膜によく吸着するが，一般に信じられているような細胞膜との融合はおこらず，HVJスパイクタンパクを組込むとはじめて融合が進む。このことは逆に，HVJに於てもウィルス外膜と細胞膜の融合（感染）のための役割をスパイクタンパクが荷っている事を示してもいる。

以上，本研究は，現在細胞融合反応研究の分野で混乱に陥っている現象の理解のし方を明確にさせ

る事に成功すると共に次に解明すべき問題点を適確に示唆したもので，理学博士の学位論文として充分価値あるものと認められる。