Osaka University Knowledge Archive

Title	培養細胞におけるC反応性たん白質（CRP）の産生機構と風疹ウイルスのCRP誘導能に関する研究
Author(s)	吉田, 秀夫
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/32323
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

氏名・(本籍)	吉田秀夫（よしだ ひでお）
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 4643 号
学位授与の日付	昭和54年3月30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	**培養細胞におけるC反応性たん白質(CRP)の産生機構と風疹ウイルスのCRP誘導能に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 室崎 正 (副査) 教授 小谷 尚三　教授 鈴木不二男　助教授 長谷川 清 講師 松村 智弘

論文内容の要旨

C反応性たん白質(CRP)は1930年にTilletとFrancisにより，リウマチ熱などの患者の血清中に出現し，肺炎双球菌のC多糖体と沈降反応を呈する異常たん白質として発見，記載された。CRPが血清中に特に高頻度に出現する疾患としては，慢性関節リウマチと悪性腫瘍などがある。しかしCRPがなぜある種の疾患に高頻度に現われるのか，あるいはCRP出現の起源ないしは機序については，全くと言ってよいほど明らかでない。

さて慢性関節リウマチについては，病因として風疹ウイルスの慢性感染の関与が近年示唆され，また風疹ウイルスに感染したアフリカミドリザル腎由来の培養細胞が，培養上清中にCRPを産生することが報告された。一方悪性腫瘍については逆転写酵素活性を保有するRetroウイルスが発症と関連している可能性が指摘されている。

著者は，慢性関節リウマチおよび頭頸部悪性腫瘍におけるCRP産生と風疹ウイルスに対する抗体価との関係を血清学的に解析すると共に，各種の動物株化細胞ならびにその風疹ウイルス感染系を用いて，CRPの産生機構をin vitroで研究した。

CRPを保有する慢性関節リウマチ患者の血清22例の風疹ウイルス赤血球凝集抑制(HAI)抗体価の平均値は181倍であり，対照とした健康成人の血清177例のHAI平均抗体価30倍との間に推計学的に有意の差が認められた($P < 0.01$)。しかしCRP量と風疹ウイルスHAI抗体価との量的関係には，有意の相関関係は認められなかった。一方，CRPを保有する血清でも，頭頸部悪性腫瘍患者の血清10例では，風疹ウイルスHAI平均抗体価は5倍に過ぎなかった。

そこでCRP産生と風疹ウイルス感染症との関係をさらに調べる目的で，風疹に罹患した妊婦血清

1例について，CRP量と風疹ウイルスHAI抗体価を調べた。その結果，風疹ウイルスHAI抗体価の上昇に伴なってCRP量が増量するのが認められた。またこの妊婦を人工妊婦中絶させて得た胎児培養細胞には，風疹ウイルス抗原とCRPが細胞質内に存在することが，間接螢光抗体法により明らかにされた。

以上述べた所見は，慢性関節リウマチ発症の誘因の一つとして，風疹ウイルスの感染が関与していることを示唆しているが，CRP産生については，風疹ウイルスの感染が誘因となり得るとしても，他の要因が存在することを示している。

そこで次に，CRP産生機構をin vitroの系で明らかにしようとして，各種の培養細胞に風疹ウイルスを感染させ，CRPが産生されるかどうかを間接螢光抗体法により検討した。その結果，既に報告のあるアフリカミドリザル腎由来のVero細胞のみならず，ヒトロ蓋組織より得た初代培養細胞でも，風疹ウイルス感染によりCRPが誘導された。一方ヒト無色素性黒色腫由来のMEC細胞においては，風疹ウイルス感染の有無に関係なく，CRPが検出された。他方仔シリアンハムスター腎由来の株化細胞であるBHK21/WI-2細胞では，風疹ウイルスを感染させた後にも，CRPは検出されなかった。

MEC細胞系についてさらに検討を重ねた結果，培養上清を100，000×gで2時間，超遠心して得た沈渣にはCRPが検出され，MEC細胞には内因性A，BおよびC型ウイルスが存在し，培養上清中には逆転写酵素活性を保有するRetroウイルス粒子が認められた。

このような所見が得られたので，MEC細胞でのCRP産生と上記Retroウイルス粒子との関係を明らかにするために，風疹ウイルス変種株(HPV-RV)持続感染MEC細胞を確立することにより，HPV-RVとMEC細胞のRetroウイルスとの合の子を形成させ，その合の子ウイルス，HPV-RVpi(MEC)，の免疫学的特性を検討した。

HPV-RVpi(MEC)ウイルスのプラック形成能が，精製ヒトRetroウイルスをラットに投与することにより得た抗血清の10倍希釈液により84%，また抗ヒトCRPウサギIgGの8倍希釈液により94%，中和されることが判明した。しかし親株ウイルスであるHPV-RVウイルスは，抗ヒトCRPウサギIgGでは全く中和されなかった。さらに^{125}Iで標識されたHPV-RVpi(MEC)ウイルス標品は抗ヒトCRPウサギIgGと反応し，その反応は精製ヒトCRPにより阻害された。

以上の所見をもとにして，風疹ウイルスが持続感染したヒト無色素性黒色腫由来のMEC細胞が産生する風疹ウイルスとMEC細胞のRetroウイルスとの感染性合の子ウイルスは，その外殻の構成成分にCRPを保有し，このCRPの起源は，MEC細胞のRetroウイルス粒子に由来することが結論された。

論文の審査結果の要旨

本研究は，C-反応性たん白質(CRP)の生成起源をin vitro実験によって解明しようとしたもので

ある。すなわち培養細胞でのCRPの生成を免疫学的手法により追求し，無色素性黒色腫由来のMEC細胞が，この細胞のretrovirusの一構成部分としてCRPを保有することを，風疹ウイルス変種株HPV-RVが持続感染したMEC細胞より放出される感染性ウイルス粒子の抗原を解析することにより，明らかにしたものである。

CRPの生成起源を検討した研究が皆無に等しい現状において，この研究業績はCRPの成因をめぐる諸問題の解明に貢献するところが大きいと考えられ，歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。