Osaka University Knowledge Archive

Title	Rat mutant cells showing temperature sensitivity for transformation by wild-type Moloney murine sarcoma virus
Author(s)	Inoue, Hirokazu
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/33965
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【3】

氏名・（本籍）	井上寛一（いのうえ ひろかず）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6383 号
学位授与の日付	昭和59年3月24日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**モロニー・マウス肉腫ウイルスによるトランスフォーメーションに温度感受性を示す細胞変異株**
論文審査委員	（主査） 教授 羽倉 明 （副査） 教授 加藤 四郎 教授 高橋 理明

論文内容の要旨

（目　的）

RNA型肉腫ウイルスによる細胞癌化（transformation）はウイルスゲノム上に存在する発癌遺伝子によって引き起こされることが明らかにされており，発癌遺伝子の位置，由来，構造やその産物の性状に関しては非常に解析が進んでいる。ところが発癌遺伝子産物が機能する場である細胞側に関してはその複雑さ故にほとんど研究が手つかずの状態にあるのが現状である。本研究はRNA型肉腫ウイルスによるtransformationに温度感受性を示す細胞変異株を分離し，その性状解析を行なうことによって発癌遺伝子産物の細胞側標的，および細胞癌化に関与する細胞側因子を明らかにしていくことを目的としている。

（方法ならびに結果）

ラット由来の株細胞F 2408のHGPRT$^-$株（No.7株）を親株とし，突然変異原として紫外線を用い，Moloney肉腫ウイルス（Mo－MSV）によるtransformationに温度感受性を示す細胞変異株（ts変異株）の分離を試み，現在までに8株のts変異株を分離することが出来た。これらの細胞変異株は，Mo－MSVの増殖過程や細胞自身の増殖能などに関するts変異株ではないことを確認しており，Mo－MSVによるtransformationに関与する細胞側因子に変異をもつts変異株であることが強く示唆される。

次に各種発癌遺伝子産物の細胞側作用点の相関関係を明らかにする目的でこれら細胞変異株がMo－MSV以外の異なる発癌遺伝子をもつウイルスに対してts性を示すかどうかを検討した。Kirsten肉腫ウイルス（Ki－MSV），ラウス肉腫ウイルス（RSV），藤浪肉腫ウイルス（FSV），Abelson白血病ウイルス（Ab－MuLV）について変異株のts性を調べた結果，ウイルスによるtransformationのts性の違いにより，分離した変異株は次の3クラスに分類できることが分かった。(1) Mo－MSVにのみts，(2) Mo

－MSVとKi－MSVにts，(3) Mo－MSVとRSVおよびFSVにts(Ab－MuLVについては変異株はすべてts性を示さなかった)。これらの結果は，Mo－MSVによるtransformationには複数個の細胞側因子が関与しており，このうちのある因子はMo－MSV以外のウイルスの発癌遺伝子産物にも関連を持っていることを示唆している。

現在我々の研究室ではRSVとFSVの発癌遺伝子産物の詳細な解析が可能である。そこでこれらのウイルスにもts性を示す細胞変異株B814から，RSVおよびFSVによるtransformed lines (transformed phenotypesにts性を示す)を分離して，transformed phenotypeの変化と発癌遺伝子産物の産生量との関係を検討した。その結果，transformed linesでは発癌遺伝子産物の産生，リン酸化，プロテインキナーゼ活性は高温下でほとんど影響をうけていないことがわかった。このことはtransformed phenotypeのts性がウイルス発癌遺伝子の変異ではなく，発癌遺伝子産物が働きかける細胞側因子の変異によるものであることを強く示唆している。RSVによって細胞がtransformした際に特異的にリン酸化され，RSVの発癌遺伝子産物pp60^{src}の標的と考えられている細胞側36K蛋白についても検討したが，transformed phenotypeにts性を示すRSV－transformed lineにおいて，36K蛋白のリン酸化はts性を示さないことがわかった。

（総　括）

1. ラット株細胞からMoloney肉腫ウイルスによるtransformationに温度感受性を示す細胞変異株を8株分離した。
2. これらの細胞変異株は異なる発癌遺伝子を持つ他の肉腫ウイルスに対するts性の違いから3種類にクラス分けできることがわかった。
3. Mo－MSVだけでなくRSVおよびFSVによるtransformationにもts性を示す細胞変異株B814からRSVおよびFSVによるtransformed lines (transformed phenotypeにts性を示す)を分離した。
4. これらのtransformed linesにおいて発癌遺伝子産物の産生とプロテインキナーゼ活性は高温下でほとんど影響をうけていない。
5. RSVの発癌遺伝子産物pp 60^{src}の標的と考えられている細胞側36K蛋白のリン酸化もこのRSV－transformed lineではts性を示さない。

論文の審査結果の要旨

現在，ウイルス発癌遺伝子やその産物に関しては詳細な研究が行なわれているが，発癌遺伝子産物が働きかける細胞側の研究はほとんどなされていない。細胞癌化の機構はウイルス側の研究と同時に，発癌遺伝子産物が機能する場である細胞側の研究が進展して初めて明らかになると考えられる。本論文のRNA型肉腫ウイルスによるtransfomationに温度感受性を示す細胞変異株の分離とその性状解析は，世界でも例がなく，現在まで手つかずであった癌化に関与する細胞側因子の研究に新しい指針を提供し，細胞癌化機構を明らかにするうえで極めて重要な役割を果すであろう。