The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Isolation of Cellular Revertants from a Rat Cell Line Trans-formed by the E6 and E7 Genes of Human Papillomavirus Type16
Author(s)	Tjahjani, Mirawati Sudiro
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38004
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

【30】

氏　　名	Tjahjani Mirawati Sudiro（チャヒャニ ミラワティ スディロ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　10168　号
学位授与年月日	平成4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科　病理系専攻
学位論文名	Isolation of Cellular Revertants from a Rat Cell Line Transformed by the E6 and E7 Genes of Human Papillomavirus Type16 （ヒトパピローマウイルス（HPV）16型で transform した正常復帰変異細胞について）
論文審査委員	（主査） 教　授　羽倉　明 （副査） 教　授　豊島久真男　　教　授　岡山　博人

論文内容の要旨

（目　的）

HPV16型（HPV－16）は子宮頸癌組織から高頻度に分離されるウイルスである。HPV－16のE6 E7遺伝子はHPV－16DNAが存在するほぼすべての子宮頸癌細胞中で発現しており，また培養細胞をtransformする能力があること，などから子宮頸癌の発生に重要な役割を果しているものと考えられる。

本研究はHPV－16のE6 E7遺伝子によってtransformした細胞から正常復帰変異株を分離し，その性状解析を通して，E6 E7遺伝子によるがん化に関与する細胞因子を明らかにすることを目的としている。

（方　法）

使用細胞

No.7細胞：Fischer rat 由来の株細胞F2408のHGPRT（hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase）欠損　細胞。

7－ZE67細胞：HPV－16のE6 E7遺伝子を挿入したmouse retrovirusベクターを用いてtransformさせたNo.7細胞で，この細胞を変異細胞分離の親株として用いた。

正常復帰変異細胞の分離

7－ZE67細胞を紫外線（mutagen）で照射後，5－fluorodeoxyuridineを加えた1.3 % methylcellulose中で変異株を選択した。

上記方法を用いて，現在までに3株のrevertantの分離に成功した。これらrevertantをそれぞれPR2，PR7，PR10と命名し，以後の実験に用いた。

（結　　果）

1．分離した3株のrevertantの軟寒天培地中でのコロニー形成能は親株に比べて著しく低下していた。しかし細胞の形態は親株と大差はなかった。

2．Revertant中でのE6 E7遺伝子の mRNA量やE7産物の産生量は親株と同程度であった。また同revertant中のE6 E7遺伝子はNo. 7細胞に対してtransform能を保持していた。

3．これらrevertantは正常細胞との融合により再びtransform形質を示した。

4．分離したrevertant中の変異因子がE6 E7遺伝子以外のがん遺伝子によるtransformationにも重要な役割を果たしているかどうかを調べるためにPR 10を用いてv-src, PyMT（polyomavirus middle T 遺伝子), Ki-ras, EJras, HPV 52a E7によるtransformation感受性の有無を検討した。

その結果PR 10はPyMTによるtransformationに感受性を示したが，他のがん遺伝子によるtransformationには抵抗性を示すことが分った。

（考　　察）

1．以上の結果は今回分離に成功した3株のrevertantはHPV－16のE6 E7遺伝子には変異を持たず，E6 E7遺伝子によるtransformationに重要な役割を果たす細胞側遺伝子に変異を持つ変異株であることを示唆している。

2．また，PR 10の変異遺伝子はv-src, Ki-ras, EJras, およびHPV52a E7遺伝子によるtransformationにも何らかの形で関与する遺伝子と考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）16型のE6 E7遺伝子は子宮頸癌の発生に密接に関係していることが知られている。本研究はHPV 16型E6 E7遺伝子によるがん化に関与する細胞因子を明らかにすることを目的とし，同遺伝子によってtransformした細胞から正常復帰変異株（revertant）を分離し，その性状解析を行ったものである。その結果，3株の変異株の分離に成功し，分離したrevertantの変異遺伝子がE6 E7の細胞側標的因子であることを明らかにした。さらに3株中の1株の変異遺伝子がv-srcやKi-rasなど他のがん遺伝子によるtransformationにも関与していることを明らかにした。HPVのがん遺伝子の標的因子に関する変異株の分離は最初であり，本変異株はHPVによるがん化機構を検討していくうえで重要な役割を果たすものと考えられ，学位に値するものと認める。