

医学博士石田名香雄君の「センダイウイルスの発見及び

その構造と機能に関する研究」に対する授賞審査要旨

石田君がセンダイウイルスを発見した一九五二年当時は、組織培養手技は未だ一般ウイルス学へ導入されておらず、動物ウイルスの研究には、専ら、マウスや発育鶏卵が用いられていた。石田君が新生児の剖検肺乳剤をマウスに接種して分離したセンダイウイルスは、結果的には、マウスに潜在していたウイルスを取り出す事とはなつたが、石田君らがこのウイルスの研究を通じて行つた数々の発見が、その後のウイルス学の発展に与えた影響は、計り知れないものがある。一九五八年、阪大微研の岡田博士らによる細胞融合現象の発見も、此の延長線上にあり、またその現象の理論的裏づけも、これらの仕事によってなされたと云つてよい。

石田君らは、一九五〇年代半ばから、組織培養の技術をいち早く修得し、これを用いてセンダイウイルスの増殖に關する研究に着手した。その結果、L細胞やHeLa細胞をはじめとする多くの組織培養系で増殖したセンダイウイルスは、発育鶏卵で増殖したウイルスと異なり、感染性も、溶血能も、また細胞融合能も持たない非活性型のウイルスである事を見出した。しかし、このウイルスを卵に接種すると元の活性型ウイルスに戻る事から、これを「宿主依存性修飾」と呼んで報告したが、その後この現象は国内外の研究者により追試確認され、パラミクソウイルス全般に普遍的に見出されるようになった。この現象の解析は、その後も石田君一門により精力的に進められ、そして遂に、セン

ダイウイルスの活性化には、ウイルス表面にある分子量六五、〇〇〇のF糖蛋白が、二つの小さな糖蛋白、即ち、分子量五一、〇〇〇のF₁と一五、〇〇〇のF₂とに開裂する必要があると云う、非常に重要且つ有名な事実を見出した。この現象には、トリプシン又はそれに似たプロテアーゼが関わっており、この開裂により生じたF₁の働きにより、ウイルスエンベロープと細胞膜とが融合（即ちエンベロープ融合）し、遺伝物質のみが細胞内に送り込まれると云う、パラミクソウイルスに固有の侵入機構が明らかにされた。この発見は、国内外の多くのウイルス学者の注目する所となり、エンベロープ融合を分子レベルで研究する基盤を与えることになった。その結果現在では、Fのトリプシン開裂によりF₁のN末端側に疎水性のアミノ酸配列が出現する事が、英国及び米国の研究者により明らかにされ、このアミノ酸配列が、エンベロープ融合に不可欠の構造と考えられるまでになった。また、既述の細胞融合能や溶血能も、このエンベロープ融合が基になって起こる現象である事が石田君一門の研究によりはじめて明らかにされた。更に、セ نداイウイルスが何故発育鶏卵内で増殖するかという謎は、卵の漿尿液中にトリプシン様のプロテアーゼが存在し、これによりウイルスの活性化が起こると云う事で矛盾なく説明された。この事は、セ نداイウイルスの臓器嗜好性が、宿主のプロテアーゼの存在により説明され得る事を示唆しており、ウイルスの病原性を分子レベルで理解するの非常に良いモデルを提供する結果となった。

更に石田君らは、エンベロープ上のもう一つの糖蛋白についても、非常に重要な発見を行った。セ نداイウイルスは生物活性としてはインフルエンザウイルスと同じく、赤血球凝集能(HA)とノイラミニダーゼ活性(NA)とを持っている。インフルエンザウイルスの場合、これらの活性はそれぞれ別々のスパイクにより担われている事は長年

の研究により既に明らかにされており、センダイウイルスの場合も、これに倣った報告が、国内外の研究者により相次いでなされていた。このような時に、H AとN Aの活性は全く同一の糖蛋白(HANAと命名)が担っていると云う驚くべき事実を見出した。これと同じ発見がロックフェラー学派によっても独立になされ、それまでの世界の誤った常識を一瞬にして打ち破ることとなった。

この発見は上述のF糖蛋白の成績と共に、センダイウイルスをインフルエンザウイルスから峻別する根拠となっており、またバラミクソウイルスとしての分類上の独立した地位を確保する所以ともなっている。

このほかにも、電子顕微鏡によるヌクレオカプシドの構造、及びウイルスを集約する機能としてのM蛋白の発見を行い、ウイルス成熟過程の研究やウイルス粒子構築の研究分野を大いに刺激する事となった。

以上石田君の発見したセンダイウイルスは、石田君及びその一門の研究により、構成蛋白と機能との関係のほぼ全容が明らかにされた。中でもH AとN Aの異なる機能が同一スパイク上に存在するとの発見及び糖蛋白のトリプシンによる開裂及び活性化現象の発見は、世界のウイルス学の研究に新しい分野を開拓したものと高く評価されている。以上の一連の仕事は、すべて、その時代をリードした獨創性に富んだもので、これらが日本のウイルス学は勿論、その後の世界のウイルス学の発展に寄与した業績は誠に大きなものがある。

主要な論文目録

本研究に直接関与するもの

1. Kuroya, M., Ishida, N. and Shiratori, T. (1953): Newborn virus pneumonia (type Sendai). II.

Report: The isolation of a new virus possessing hemagglutinin activity. *Yokohama Med. Bull.* 4, 217-233.

2. Ishida, N. and Homma, M. (1960): A variant Sendai virus, infectious to egg embryos but not to L cells. *Tohoku J. Exp. Med.* 73, 56-69.
3. Ishida, N. and Homma, M. (1961): Host-controlled variation observed with Sendai virus grown in mouse fibroblast (L) cells. *Virology* 14, 486-488.
4. Homma, M. (1961): A particular binding of L cell-grown Sendai virus by host L cells (Growth characteristics of myxoviruses in tissue culture, 5th Report). *Tohoku J. Exp. Med.* 73, 215-229.
5. Tozawa, H., Watanabe, M. and Ishida, N. (1973): Structural components of Sendai virus. Serological and physiological characterization of hemagglutinin subunit associated with neuraminidase activity. *Virology* 55, 242-253.
6. Homma, M. (1971): Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. I. Restoration of the infectivity for L cells by direct action of trypsin on L cell-borne Sendai virus. *J. Virol.* 8, 619-629.
7. Homma, M. (1972): Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. II. Restoration of the hemolytic activity of L cell-borne Sendai virus by trypsin. *J. Virol.* 9, 829-835.
8. Homma, M. and Tamagawa, S. (1973): Restoration of fusion activity of L cell-borne Sendai virus by trypsin. *J. Gen. Virol.* 19, 423-426.
9. Homma, M. and Ohuchi, M. (1973): Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. III. Structural differences of Sendai viruses grown in eggs and tissue culture cells. *J. Virol.*

- 12, 1457-1465.
10. Homma, M. (1975): Host induced modification of Sendai virus. In B.W.J. Mahy and R.D. Barry (ed.). Negative strand viruses. Academic Press, London, p. 685-697.
 11. Homma, M., Tozawa, H., Shimizu, K. and Ishida, N. (1975): A proposal for designation of Sendai virus proteins. Jap. J. Microbiol. 19, 467-470.
 12. Ohuchi, M. and Homma, M. (1976): Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. IV. Evidence for activation of Sendai virus by cleavage of a glycoprotein. J. Virol. 18, 1147-1150.
 13. Ishida, N. and Homma, M. (1978): Sendai virus. Adv. in Virus Res. 23, 349-383.
 14. Shimizu, K., Shimizu, Y.K., Kohama, T. and Ishida, N. (1974): Isolation and characterization of two distinct types of HVJ (Sendai virus) spikes. Virology 62, 90-101.
 15. Shimizu, K. and Ishida, N. (1975): The smallest protein of Sendai virus: Its candidate function of binding nucleocapsids to envelope. Virology 76, 427-437.
 16. Homma, M., Shimizu, K., Shimizu, Y. K. and Ishida, N. (1976): On the study of Sendai virus hemolysis. I. Complete Sendai virus lacking in hemolytic activity. Virology 71, 41-47.
 17. Shimizu, Y. K., Shimizu, K., Ishida, N. and Homma, M. (1976): On the study of Sendai virus hemolysis. II. Morphological study of envelope fusion and hemolysis. Virology 71, 48-60.
 18. Arano, Y., Takano, T., Takahashi, K. and Ishida, N. (1978): Fine structure of Sendai virus nucleocapsid. Jap. J. Microbiol. 15, 549-551.

本研究以外のオニオンマイノミズ腫瘍の発生

1. Osato, T. and Ishida, N. (1961): The development of Sendai virus in Earle's L cells as revealed by fluorescent antibody staining (Growth characteristics of myxoviruses in tissue culture, Fourth Report). *Tohoku J. Exp. Med.* 73, 201-214.
2. Kudo, H. (1962): Purification of Sendai virus by adsorption on aluminum phosphate gel. *Tohoku J. Exp. Med.* 77, 278-287.
3. Ishida, N., Amano, Y. and Kikawa, T. (1962): A simple method for observing the structure of myxoviruses. *Virology* 16, 498-501.
4. Shigeta, S. (1964): Plaque formation and growth characteristics of Sendai virus in chick kidney cell cultures. *Tohoku J. Exp. Med.* 83, 114-120.
5. Kashiwazaki, H., Homma, M. and Ishida, N. (1965): Assay of Sendai virus by immunofluorescence and hemadsorbed cell-counting procedures. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120, 134-138.
6. Tozawa, H., Homma, M. and Ishida, N. (1967): Specificity of a neuraminidase activity of Sendai virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124, 734-739.
7. Ito, Y., Okazaki, H., Sakuma, S., Homma, M. and Ishida, N. (1969): Specific requirement of serine for the growth of Newcastle disease virus. *Virology* 39, 277-285.
8. Sugamura, K., Tozawa, H., Homma, M. and Ishida, N. (1974): Factors influencing the establishment of persistent infection of HVJ (Sendai virus) in L cells. *Jap. J. Microbiol.* 18, 349-355.
9. Kohama, T., Shimizu, K. and Ishida, N. (1978): Carbohydrate composition of the envelope glycoproteins of Sendai virus. *Virology* 90, 226-234.