

ウイルス学部門

Department of Virology

ウイルス学部門では、分化した細胞や分化途上にある細胞における、細胞増殖のコントロールのしくみ、それらと分化との関係、さらにウイルスが細胞に感染することによって細胞増殖や分化のコントロールが乱されて、細胞ががん化したり、機能が変化したり、死滅したりするしくみを明らかにするために、研究を行っている。これらの研究に加えて、1989年度からは個体のウイルス感染における生体防御機構の解明のための研究を開始した。

最近2年間に、当部門は研究分野を拡大したが、それに伴い研究に用いる手技も多岐にわたるようになった。すなわち、従来からのウイルス学、細胞生物学、組織培養に加えて、免疫学、DNAテクノロジー、ハイブリドーマ技法、トランスジェニックマウス、動物の感染実験、などを用いて研究を行っている。

具体的な研究課題と研究グループについては次の通りである。A) 培養線維芽細胞（ラット3Y1細胞）を用いた細胞増殖の制御機構とDNA型がんウイルスによるがん化の機構の研究（奥田篤行助教授のグループ）、B) ヒトのTリンパ球の増殖と分化におけるlck遺伝子の役割の解明、及びヒトのレトロウイルスによるTリンパ球のがん化や細胞致死とlck遺伝子との関係（古賀泰裕助手のグループ、免疫学部門野本亀久雄教授との相互乗入れによる共同研究）、C) 急性全身性ウイルス感染症（マウスのエクトロメリアウイルス感染）における生体防御のしくみ（半田俊哉助手、免疫学部門野本亀久雄教授との共同研究）。これらの当部門固有の研究プロジェクトの他に、“オープンリサーチシステム”による他研究室との共同研究を行っている。すなわちD) リンホカイン活性化キラー細胞の高密度培養法の開発とそれを用いた肺がんの養子免疫療法（九大・医・第2外科・杉町圭蔵教授、生医研・免疫学部門・野本亀久雄教授、日本合成ゴム(株)との共同研究。グループリーダー・矢野篤次郎（第2外科））。この他にもいくつかの共同研究が進行中である（東大・農・小野寺一清助教授、ニチレイ(株)、信越化学(株)、日水製薬(株)、などとの共同研究）。

1989年1月～1990年3月の期間に、ウイルス学部門に所属したメンバーは、下記の12名であった。木村元喜（教授）、奥田篤行（助教授）、古賀泰裕（助手）、半田俊哉（助手、1989. 4. 1. 九大生医研免疫学部門より～1990. 3. 31. 退職予定）、松崎彰信（大学院、1989. 3. 卒業、現九大小児科）、梅野美一（大学院、1990. 3. 卒業、現九大第1内科）、壁村まゆみ（大学院、1990. 3. 卒業、現九大皮膚科）、吉野一郎（大学院、1989. 4. 九大第2外科より）、佐々木正文（技官）、大津真澄（技官）、谷真由美（研究補助員）、山本恵子（パートタイム研究補助、1989. 4. ～1990. 3.）。

A. 培養線維芽細胞（ラット 3 Y 1 細胞）を用いた細胞増殖の制御機構とがんウイルスによる細胞がん化の機構（奥田助教授のグループ）

A. a. 生体内の細胞環境を反映する培養条件の開発とその条件下での細胞増殖制御（梅野美一、奥田篤行）

正常線維芽細胞は10%程度の血清を含む培養液中でプラスチックなどの基質に接着させて培養すると、細胞同志が密に接して飽和密度に達するまで増殖した後に増殖を停止する。ところが生体内では線維芽細胞は組織間液と細胞間基質に囲まれて細胞同志は比較的疎らな状態で増殖を停止している。そこで生体内の環境を反映した培養系を作ることを試みた。今回は液性成分に注目し、組織間液を反映すると考えられる90%血漿を含み低分子栄養成分等を十分にコントロールした培養液を用いて、プラスチック皿でヒト線維芽細胞およびラット 3 Y 1 細胞の増殖を調べた。いずれの細胞も通常の培養液を用いた場合以上の増殖能を示した。したがって液性環境による線維芽細胞の増殖抑制は生体内では起きていないと考えられる。細胞間基質の関与が考えられ、これを考慮した細胞培養系の開発が必要であると考えられる。

創傷治癒時の細胞増殖開始における血小板由来の因子の役割が注目されているので、90%血漿を含む培養液に血小板抽出物を加えて、増殖停止細胞に対する増殖刺激作用を調べた。血小板抽出物はヒト線維芽細胞では血漿の増殖刺激作用を阻害し、3 Y 1 細胞では促進した。この阻害物質は $TGF-\beta 1$ であり、促進物質は PDGF 以外の未知の物質であることが示唆された。この促進物質の分離、同定を現在行っている。

A. b. 細胞周期と増殖制御に関するモデル（奥田篤行、松崎彰信）

細胞は細胞周期のG 1、S、G 2、Mの各期をこの順に進行しながら増殖する。細胞外の環境が増殖に不適當になると細胞は増殖を停止し、この時G 1期のDNA量を有している。一般に細胞は外部からの増殖促進もしくは増殖停止シグナルをG 1期で感知し、そのままS期に入って増殖を続けるか、それともG 0期に入って増殖停止するかを決定するというのが通説になっている。この通説にかわる細胞周期と細胞増殖制御に関するモデルを我々は提唱した。細胞増殖の制御は主としてS期の開始の準備過程を制御することにより行なわれるが、一旦S期を開始した細胞はS、G 2、M期のいずれでも停止することができないため、増殖抑制シグナルが加わってもM期まで完了することは一般に認められている。我々のモデルでは、S期の開始の準備過程は、増殖促進シグナルを細胞周期のすべての点で受けながら連続的に行なわれるとする。したがって連続的に増殖中の細胞のS、G 2期では次の周期でのS期の準備過程も平行して進行している。この準備過程の進行が一定レベル以上に達するとS期が開始する。また増殖抑制シグナルを長期間受けこの準備過程の進行が最低レベルにあるG 1期の細胞が、一般にいわれているG 0期の細胞にあたる。

このモデルの正当性を証明するために実験データの集積を行ってきた。S、G 2期で培養環

境を変えることにより増殖停止シグナルを加えると、分裂後に増殖促進シグナルを加えた時のG1期の長さが著しく延長した。従来からG0期の細胞に増殖促進シグナルを加えるとc-fosおよびc-mycのmRNAの発現が一過性の上昇を示すことが知られており、これらのmRNAの一過性の発現はG0-G1移行のスイッチ作用に関係していると一般に信じられてきた。ところが増殖抑制シグナルを一時的に加えた細胞に再び増殖促進シグナルを加えると細胞周期に関係なくc-fosおよびc-mycのmRNAの発現の一過性の上昇が起こった。したがって、これらのmRNAの発現の一過性の上昇は細胞周期のすべての点で進行しているS期開始の準備過程が、OFF→ONになる時に付随して起こる現象であると考えられる。従来の定説を覆すこのモデルの正当性を決定的にするには、S期開始に直接関係している遺伝子群のうち増殖停止細胞では発現していないが増殖中の細胞では細胞周期にかかわらず発現しているものを探し、増殖中の細胞でも増殖抑制シグナルを加えると細胞周期に非依存的にその発現が抑制されることを示すことである。現在DNAポリメラーゼ α をその候補にあげて検討中である。

A. c. 細胞周期温度感受性変異株の変異機能の解析 (松崎彰信、壁村まゆみ、梅野美一、奥田篤行)

相異なる相補遺伝子群に属する3Y1細胞の温度感受性細胞周期変異株を多数分離しその性格をここ数年來調べてきた。また制限温度におくとG1期で長期間生存する4つの相補群に属する代表株について、それぞれの変異機能を明らかにする目的で制限温度でもそれぞれの株の増殖を可能にする要因を調べてきた。その結果、SV40ウイルスのラージT抗原およびアデノウイルス12型のE1A遺伝子産物が細胞内で発現した時にすべての株で少なくともS期の開始は制限温度で可能になること、及びある種の変異細胞株はある種の細胞成長因子の存在下で同様なことが起こることが分かった。またv-H-ras遺伝子でトランスフォームした変異細胞株の内、tsF121変異株のトランスフォーム株のみが制限温度でも増殖できることが分かった。今後、増殖中の3Y1細胞から得たcDNAライブラリーを用いて各温度感受性変異を克服する遺伝子を同定し、さらにそれぞれの遺伝子産物の機能を明らかにすることを計画している。

B. ヒトTリンパ球の発がんおよび細胞傷害の研究 (古賀助手のグループ)

B. a. Tリンパ球特異的チロシンキナーゼ (lck) の役割 (古賀泰裕、大津真澄、吉田裕樹、中村和彦、師井洋一)

lckは主としてT細胞に特異的に発現されるチロシンキナーゼ遺伝子としてその遺伝子構造が1985年から86年にかけてマウスおよびヒトで報告され、その遺伝子産物P56^{lck}は非受容体型チロシンキナーゼに属することが明らかとなった。1988年には、P56^{lck}がCD4分子およびCD8分子に細胞内において結合していることが示され、また抗CD4抗体による刺激でCD3複合体のチロシン基がリン酸化されることよりP56^{lck}の標的分子はCD3であろうと考えられるに至っ

た。これらの事実は P56^{lck}がT細胞活性化および増殖において重要な役割を有することを示すものである。我々はすでに HTLV-I 感染T細胞株の多くは lck mRNA が発現していないことを見出し、これらの細胞株に lck を遺伝子導入して発現させることにより、TcR・CD3あるいはCD4抗原を介した外来刺激による細胞内への情報伝達がP56^{lck}の有無でどのように異なるかを解析し、P56^{lck}のT細胞活性化における役割の解明を試みている(古賀、吉田)。

一方、抗 lck抗体を用いた我々の検索では、ヒト胸腺細胞は末梢血Tリンパ球に比べP56^{lck}発現量が非常に少ないことが蛍光抗体法などにより認められている。すなわち胸腺細胞の大部分を占めるCD4⁺8⁺の末分化T細胞では多くのCD4およびCD8抗原にP56^{lck}が連結していないことが考えられ、それらの表面マーカーに対して胸腺内で加えられる刺激は分化した末梢血Tリンパ球の場合とは異なった効果を細胞に及ぼすと想像される。この事が胸腺でのT細胞の選別それに引き続く分化増殖にどの様に係わっているのかを解明するために lck 遺伝子を発現ベクターにつないでマウス受精卵に導入し lck トランスジェニックマウスの作成を試みている(師井、大津)。また lck プロモーターの研究により、lck 遺伝子の転写には2つのプロモーターが存在し、それらの異なったプロモーターより転写された mRNA は5'UTのみが異なり、アミノ酸読枠は共通であることが明らかにされている。さらにヒト胸腺の lck mRNA 量は末梢血Tリンパ球とほぼ同量であるがほとんどが上流域のプロモーターより転写されており、一方末梢血Tリンパ球の lck mRNA は上流、下流域の両プロモーターより転写されていることが分かっている。このことが既に述べた胸腺における P56^{lck}タンパク発現の著しい低下とどの様に関連するのかを主に分子遺伝学的手法を用いて解析している(中村)。

B. b. HIV-env 遺伝子産物によるTリンパ球傷害機序(古賀泰裕、佐々木正文、吉田裕樹)

これまでの HIV 感染による細胞死の研究はほとんどが HIV virion を細胞株あるいは、末梢血リンパ球に感染させて検討する系であった。HIV virion を用いた従来の解析では HIV ゲノムのコードされた多数の遺伝子産物及び感染細胞において種々の段階にある HIV のライフサイクルを考慮しなければならず得られた実験結果の解釈は困難であることが多かった。これに対して我々が確立した実験系は env 遺伝子のみを発現するクローン化された細胞株であり(Kawamura, Koga et al. J. Virol. 63: 3748, 1989)、inducer により env 遺伝子を発現させることにより確実に細胞死を再現させることができるものである(Koga et al., J. Immunol. 144: 94, 1990)。この実験系を用いて得られた結果は少なくとも env-CD4 細胞死に関しては確固とした答えを与えるものである。

HIV 感染による細胞死には env と CD4 が重要な要因であると考えられているが env と CD4 が関与する細胞死の機序についてはこれまで 1. 合胞体形成、2. env タンパク gp120が細胞表面 CD4 抗原に結合することによって生じる細胞膜傷害等がその主要なものとして提唱され

てきた。これに対してCD4⁺およびCD4⁻ヒト単球細胞株を用いた我々のこれまでの検討では、env タンパクが細胞内でCD4分子との結合により複合体を形成して細胞内に沈着することが細胞傷害への最初のステップとなっていることが免疫沈降法、電顕を用いた分析により示唆されている。ゆえにCD4⁻細胞では同様にenv タンパクが産生されてもCD4分子が存在しないため複合体を作らず細胞死も生じない。すなわちenv それ自体は細胞にとって有害ではないがCD4と結合して複合体を形成することにより細胞内に蓄積しその結果細胞傷害をもたらすという機序が予想されている。ヒトの糸球体腎炎においてもある種の抗原はそれ自体は腎毒性はないが抗体と結合することにより immune complex を作り腎糸球体に沈着し、腎炎をもたらすと考えられている。我々はこれと同様の病態がenv とCD4により細胞内に生じていることを予想し、“intracellular molecular complex disease” という病態概念を念頭におくに至った。今後この系および他のウイルス感染の系を用いてこの病態機序の検討を進めていく予定である。

C. 急性全身性ウイルス感染症（マウスのエクトロメリアウイルス感染）における生体防御（半田俊哉）

エクトロメリアウイルスは、マウスに静脈内投与することにより、急性の全身性感染を発症し、また各臓器内ウイルス数をプラーク形成法により容易に測定できる。投与ウイルス量を増加させるとマウスは死亡するが、致死量未満の投与でも、マウスの生体防御因子を減弱させるとマウスは死亡する。我々はマウスのエクトロメリアウイルス感染を急性全身性ウイルス感染症の動物モデルとして用い、生体防御因子、すなわち非特異的防御機構としての食細胞・NK細胞・インターフェロンその他の液性因子、及び特異的防御機構としてのキラーT細胞・遅延型過敏反応・抗体が、ウイルス感染のある時点・ある局面でいかなる比重で作用しているかを明らかにしようとしている。

なお、エクトロメリアウイルスはマウスに対して伝染性が強いとされているため、動物を用いる実験は九大アニマルセンター感染実験室内で行い、マウスへのウイルス接種・感染マウスのと殺は、さらにこの実験室内に当部門が設置したバイオハザードクリーンベンチ内で行っており、モニター動物の血清検査も行っている。ウイルス液の調整、in vitro アッセイは生医研ウイルス学部門内のバイオハザードクリーンベンチ内で行っている。

エクトロメリアウイルスをクローニングし、マウスに passage した後、in vitro で培養し、高濃度のウイルス液を得た。このウイルスをC3H/Heマウスに静注投与するとマウスは発病した。3×10⁶ P F U以下の投与量ではマウスは死亡することなく回復した。3×10⁷ P F U以上の投与量では総てのマウスが死亡し、投与量が増加するにつれ生存期間は短縮した。1×10⁶ P F U静注後の臓器内ウイルス数を測定すると、脾内ウイルス数は時間と共に増加し、2日後にピークとなった。これに対し肝内ウイルス数は投与1時間後には測定できたが、6時間後には一度測定限度以下となりその後増加し、5日目にピークとなった。肝内・脾内いずれも9日後にはウイ

ルスは測定できなくなった。エクトロメリアウイルス感染後の脾・リンパ節・腹腔のリンパ球の表面マーカーを調べると、脾・腹腔ではLyt 2陽性細胞の割合が増加していた。その大部分が γ δ 型T細胞であるとされるCD 3⁺ 4⁻ 8⁻ T細胞の割合は変化していなかった。T細胞を欠くヌードマウス、カラギーナン投与によりマクロファージをブロックしたマウス、抗アジアロGM 1投与によりNK活性を欠如したマウス、先天的にNK活性を欠損した beige マウスではいずれもエクトロメリアウイルス感染抵抗性の減弱を認めた。血中のインターフェロン γ をELISA法で測定すると感染後24時間という早期に高い活性を示した。感染後早期の非特異的防御にはこのインターフェロン γ により活性化したNK細胞及びマクロファージが重要であると思われる。今後更に詳細な研究を行っていく予定である。

D. リンホカイン活性化キラー細胞の高密度培養とそれを用いた肺がんの養子免疫療法 (矢野グループ)

D. a. LAK細胞の小型高密度培養装置の開発 (村田充弘、矢野篤次郎、吉野一郎)

リンホカイン活性化キラー細胞(LAK細胞)を用いたがんの養子免疫療法の臨床応用を可能にするため、LAK細胞培養装置の開発及び培養法の検討を行った。本装置は、透析灌流培養法を用いた培養装置であり、容量400mlの培養槽は透析膜によって灌流培地(RPMI1640)と分離されている。さらに本装置は培養槽を水平な回転軸で回転させることにより浮遊培養を行う。肺がん患者の肺所属リンパ節より得られたリンパ球(3~8) $\times 10^8$ 個は、まず細胞培養フラスコで2~5%患者血清加RPMI1640中で5 U/mlのIL-2と共に4日間培養を行い、本装置に移された。灌流培地の交換、IL-2の追加は定期的に行い、必要に応じて患者血清を追加した。リンパ節リンパ球は2週間で約20倍の増殖を示し、最高 10^{10} 個のLAK細胞が得られた。LAK活性及び表面抗原はペトリ皿で培養を行ったリンパ節リンパ球と同等であった。培養に使用したRPMI1640、IL-2、及び患者血清の量は、それぞれおよそ、7 l、8000 U、及び40mlであり同数のリンパ節リンパ球をペトリ皿で培養した場合に比べそれぞれ、20%、80%及び96%の低減化が可能となった。現在、本装置を用いて培養したLAK細胞による肺がんの養子免疫療法が九大病院第2外科で行われている。

D. b. LAK細胞の臨床応用 (矢野篤次郎、吉野一郎、村田充弘)

LAK療法(リンホカイン活性化キラー細胞(LAK細胞)移入とIL-2投与)の肺がん術後補助療法への応用を考慮して免疫賦活効果(あるいは抗腫瘍効果)を低下させず、かつ副作用の軽減を目的とした独自のプロトコルを考案した。主に米国で進行がんで使用されているIL-2の1日投与量の約3分の1の量を皮下注にて投与し、その投与期間を6日間連続投与と長めにした。このスケジュールで維持される血中IL-2濃度はin vitroでLAK活性を誘導できた。さらに移入するLAK細胞のリンパ球源を、術中郭清されるリンパ節リンパ球に求めた。リンパ

節リンパ球から誘導されるLAK細胞に関しては、末梢血リンパ球に比し、増殖能、キラー活性ともに何らその色無いことを既に確かめている。リンパ球の培養は上述の小型高密度培養装置を用いることによって、LAK活性を低下させずに約 10^{10} 個のLAK細胞を400mlのスケールで培養可能であった。これまでに、肺がん術後患者5人に、術後補助LAK療法を施行した。平均 5×10^9 個のリンパ節由来LAK細胞を移入できた。発熱、倦怠感は必発であったが、LAK療法の重篤な副作用である液体貯留は軽度で、特別な加療は要しなかった。治療後24～48時間をピークに平均4.3倍のリンパ球増加が見られ、その時の末梢血リンパ球の細胞傷害活性は著明に増強されていた。

E. 細胞銀行 (大津真澄、奥田篤行、佐々木正文)

クローン化されたフィッシャー系ラット2倍体線維芽細胞株である3Y1細胞、及びそれから派生した各種の変異株、同じく各種の発がん因子を作用させ生じたトランスフォーム細胞株を複製し、研究材料としてきた。これらの細胞株を細胞バンクに整理、保存し、学内及び学外の研究者の分与の要望にも応じてきた。表1に1982～1989年の分与状況をまとめた。また1988年には、3Y1及び9株のトランスフォーム亜株をがん研究振興財団(JCRB)細胞バンクに寄託した。さらに、1989年3月には、3Y1、それから派生した各種のトランスフォーム亜株、及び3Y1の細胞周期に関する各種の温度感受性変異株など、合計100株を理化学研究所細胞バンクに寄託した。

表1 ラット3Y1細胞とその派生株の分与延べ株数

	九大外	九大内の 他 部 局	その他	合 計
1982年	17	1	1	19
1983年	16	6	0	22
1984年	7	3	0	10
1985年	20	0	8	28
1986年	13	1	4	18
1987年	3	3	0	6
1988年	50	6	0	56
1989年	113	7	0	120
合 計	239	27	13	279

業績目録

原著論文

1. Yano, T., K. Yasumoto, M. Togami, T. Ishida, G. Kimura, K. Sugimachi and K. Nomoto : 1989
Properties of recombinant interleukin 2-cultured tumor-infiltrating lymphocytes in human lung cancer.
Int. J. Cancer 43 : 619-623.
2. Shimura, H., A. Matsuzaki, K. Shiroki, M. Ohtsu, K. Fujinaga, K. Onodera and G. Kimura : 1989
The high sensitivity of cells transformed by E1A gene of adenovirus type 12 to diacylglycerol-mediated cell killing.
Cancer Lett. 44 : 143-149.
3. Onodera, K., Y. Ishibashi, M. Sasaki and G. Kimura : 1989
Abnormal division and gene expression in cultured cells from a patient with tuberous sclerosis.
J. Dermatol. (Tokyo). 16 : 263-269.
4. Okuda, A., A. Matsuzaki and G. Kimura : 1989
Transient increase in the *c-fos* mRNA level after change of culture condition from serum absence to serum presence and after cycloheximide addition in rat 3Y1 fibroblasts.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 159 : 501-507.
5. Matsuzaki, A., K. Ohno, M. Ohtsu and G. Kimura : 1989
Functional rescue of temperature-sensitive defects in the cell-cycle mutants of rat 3Y1 fibroblasts by the small t-antigen deletion mutant of simian virus 40.
Cell Struct. Funct. 14 : 375-382.
6. Koga, Y., N. Oh-hori, H. Sato, N. Yamamoto, G. Kimura and K. Nomoto : 1989
Absence of transcription of *lck* (lymphocyte specific protein tyrosine kinase) message in IL-2-independent, HTLV-I-transformed T-cell lines.
J. Immunol. 142 : 4493-4499.
7. Okuda, A. and G. Kimura : 1989
Selective killing of transformed fibroblasts by combined treatment with cycloheximide and aphidicolin.
Jpn. J. Cancer Res. 80 : 452-458.
8. Yano, T., M. Murata, T. Ishida, T. Mitsudomi, G. Kimura, K. Sugimachi and K. Nomoto : 1989
Phenotypic characterization of lymphokine-activated killer cells from human lymph node lym-

- phocytes.
Cell. Immunol. 122 : 578-584.
9. Zaitso, H. and G. Kimura : 1989
Deeper 'Go' phase in rat fibroblasts affects the lag time required for T antigen induced DNA synthesis, but not the lag time required for SV40 T antigen expression.
Intervirology 30 : 294-299.
 10. Matsuzaki, A., A. Okuda, H. Tamura, M. Ohtsu and G. Kimura : 1989
Frequency of cell transformation by the small DNA tumor viruses : Infection of proliferating cells and quiescent cells.
Microbiol. Immunol. 33 : 657-667.
 11. Kawamura, I., Y. Koga, N. Oh-hori, K. Onodera, G. Kimura and K. Nomoto : 1989
Depletion of surface CD4 molecule by the envelope protein of human immunodeficiency virus expressed in a human CD4⁺ monocytoid cell line.
J. Virol. 63 : 3748-3754.
 12. Kabemura, M., H. Shimura, A. Matsuzaki, M. Ohtsu and G. Kimura : 1989
Induction of DNA synthesis by cholera toxin in the temperature-sensitive cell-cycle mutants of rat 3Y1 fibroblasts at a restrictive temperature.
J. Cell Sci. 94 : 33-42.
 13. Matsuzaki, A., H. Shimura, A. Okuda, M. Ohtsu, M. Sasaki, K. Onodera and G. Kimura : 1989
Mechanism of selective killing by dilinoleoylglycerol of cells transformed by the E1A gene of adenovirus type 12.
Cancer Res. 49 : 5702-5707.
 14. Umeno, Y., A. Okuda and G. Kimura : 1989
Proliferative behaviour of fibroblasts in plasma-rich culture medium.
J. Cell Sci. 94 : 567-575.
 15. Okuda, A., A. Matsuzaki and G. Kimura : 1989
Increase in *c-fos* and *c-myc* mRNA levels in untransformed and SV40-transformed 3Y1 fibroblasts after addition of serum : Its relationship to the control of initiation of S phase.
Exp. Cell Res. 185 : 258-270.
 16. Nakamatsu, K., S. Taniguchi, G. Kimura and T. Baba : 1989
Enhancement of colony forming ability in the lung by transfer of the *v-fos* oncogene into a *ras*-transformed rat 3Y1 cell line.
FEBS Lett. 257 : 422-426.
 17. Koga, Y., M. Sasaki, H. Yoshida, H. Wigzell, G. Kimura and K. Nomoto : 1990

The cytopathic effect determined by the amount of CD4 molecules in the human cell lines expressing envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus.

J. Immunol. 144 : 94-102.

18. Okuda, A. and G. Kimura :

Cell-cycle independent increase in heat production in response to growth factors in cultured rat fibroblasts : interpretation by continuum model.

Cell Biol. Int. Rep. in press.

19. Murata, M., T. Yano, M. Togami, K. Yasumoto, K. Sugimachi, G. Kimura and K. Nomoto :

Development of a new culture system for human lymphokine-activated killer cells.

J. Immunol. Meth. in press.

20. Edamura, T., Y. Maruyama, E. Soeda, G. Kimura and K. Onodera :

Isolation and sequence of cDNA encoding a reverse transcriptase-like enzyme transcribed from repetitive DNA sequence of the rat.

FEBS Lett. in press.

21. Onodera, K., T. Takahashi, R. Watanabe, Y. Ishibashi, M. Sasaki and G. Kimura :

Distribution of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the intermediate filaments of the cultured cells from a patient with tuberous sclerosis.

J. Dermatol. (Tokyo). in press.

総説解説文

1. Okuda, A. and S. Cooper : 1989

The continuum model : an experimental and theoretical challenge to the G1 model of cell cycle regulation. Exp. Cell Res. 185 : 1-7.

2. 木村元喜、小野寺一清 : 1989

バイオテクノロジーの基礎 動物細胞編(1). 動物ウイルスと動物細胞.
現代化学、10月号 : 60-67.

3. 木村元喜 : 1989

生物工学シリーズ 細胞. 1. 3 Y 1 細胞の効用、細胞周期解析.
臨床科学、25 : 1033-1042.

4. 古賀泰裕 : 1989

T細胞特異的チロシンキナーゼ遺伝子 (lck).
バイオサイエンスとインダストリー、47 : 276-277.

5. 古賀泰裕、木村元喜 : 1989

エイズウイルスによるTリンパ球の致死機序.

著 書

1. 奥田篤行、木村元喜：
細胞同調法。
最新動物細胞実験マニュアル、大石道夫・小田鈎一郎・谷口克編。
エル・アイ・シー、印刷中。

学会報告

1. 佐々木正文、古賀泰裕、木村元喜：1989, 5 / 27, ヒト CD 4 陽性 monocytoid cell line U937の HIV-env gene 発現による致死効果。
第26回日本ウイルス学会九州支部総会（久留米）
2. 佐々木正文、小野寺一清、木村元喜：1989, 5 / 31-6 / 2, 結節性硬化症患者由来の培養細胞の中間径繊維に局在したグリアフィラメント（GFAP）抗原。
日本電子顕微鏡学会第40回記念総会（大阪）
3. Yasuhiro Koga : 1989, 7 / 30-8 / 5, The depletion of surface CD4 antigen by intracellular production of gp160 in a human CD4 cell line, U937. 7th International Congress of Immunology (Berlin)
4. Atsuyuki Okuda and Genki Kimura : 1989, 11 / 9, Contribution of growth factors to the heat production in rat 3Y1 fibroblasts.
International Meeting "Microcalorimetry in Biology and Clinical Medicine" (東京)
5. 矢野篤次郎、村田充弘、光富徹哉、石田照佳、木村元喜、杉町圭蔵、野本亀久雄：1989, 10 / 23-10 / 25, リンパ節リンパ球より誘導される L A K 活性のエフェクター解析。
第48回日本癌学会総会（名古屋）
6. 村田充弘、矢野篤次郎、戸上昌紀、安元公正、木村元喜、杉町圭蔵、野本亀久雄：1989, 10 / 23-10 / 25, 透析培養装置による L A K 細胞の誘導。
第48回日本癌学会総会（名古屋）
7. 井上光世、谷口俊一郎、貞野宏之、木村元喜、馬場恒男：1989, 10 / 23-10 / 25, ラット培養 3 Y 1 細胞とその悪性形質転換における α アクチンの分布。
第48回日本癌学会総会（名古屋）
8. 奥田篤行、木村元喜：1989, 10 / 23-10 / 25, アデノウイルストランスフォーム 3 Y 1 細胞における細胞接着阻害因子の減少。
第48回日本癌学会総会（名古屋）
9. 桃崎宣明、小倉肇、木村元喜、松崎幸子、田淵和雄、堀勝治：1989, 10 / 23-10 / 25, アデ

ノウイルス12型でトランスホームした3Y1細胞のマウスレトロウイルスによる合胞体形成.

第48回日本癌学会総会 (名古屋)

10. 大堀展平、古賀泰裕、木村元喜、野本亀久雄：1989, 10/31-11/2, HIV感染における細胞表面CD4抗原消失の機序 (HIV-env 遺伝子発現ヒト細胞株を用いた研究).

第37回日本ウイルス学会総会 (大阪)

11. 佐々木正文、古賀泰裕、木村元喜、野本亀久雄：1989, 10/31-11/2, HIV-env 遺伝子発現によるヒトCD4陽性細胞致死過程の電子顕微鏡による観察.

第37回日本ウイルス学会総会 (大阪)

12. 古賀泰裕、佐々木正文、木村元喜、野本亀久雄：1989, 10/31-11/2, HIV-env による細胞死は細胞CD4抗原量の多少によって決定される.

第37回日本ウイルス学会総会 (大阪)

13. 古賀泰裕、木村元喜、野本亀久雄：1989, 11/14-11/16, lck (リンパ球特異的チロシinkinナーゼ) はIL-2非依存ATL由来細胞株では発現されない.

第19回日本免疫学会総会 (札幌)

14. 大堀展平、大津真澄、古賀泰裕、森田稔、小野寺一清、木村元喜、野本亀久雄：1989, 11/14-11/16, ATL由来細胞株におけるP56^{lck}の動態-抗P56^{lck}抗体を用いた検討-

第19回日本免疫学会総会 (札幌)

15. 吉田裕樹、古賀泰裕、木村元喜、野本亀久雄：1989, 11/14-11/16, HIV-env 遺伝子発現ヒト細胞株によるHIV感染致死機構の研究.

第19回日本免疫学会総会 (札幌)

16. 中村和彦、古賀泰裕、木村元喜、野本亀久雄：1989, 11/14-11/16, 2つの異なるプロモーターによるlck mRNAの産生調節-ATL由来細胞株を用いた検討-

第19回日本免疫学会総会 (札幌)