

ウイルス学部門

Department of Virology

“がんウイルスと動物細胞の相互作用：細胞の増殖，分化，生存との関係”について，1982～1985年度に研究を行った。

ウイルスが細胞に感染すると一般に，ウイルス遺伝子が次々に発現し，細胞内でウイルスの増殖がおこる。感染を受けた細胞では，細胞死，細胞増殖の促進，細胞のがん化，細胞の構造，機能，抗原性などの変化，などがおこる。その際，ウイルス遺伝子の発現の様式や感染細胞の運命は，ウイルスの種類と細胞の種類（動物種，細胞種など）の組み合せによって，また同一動物種の同一細胞種であっても，細胞の生理的状態や分化の違いなどによって，異なってくる。

サル由来のウイルスである SV40 は，わずかに 5 コの遺伝子を持つ小さな DNA ウィルスである。ラットやマウスの線維芽細胞に感染すると，細胞増殖を促進し，一部の細胞をがん化する。その際，一部のウイルス遺伝子にのみ機能発現がおこるため，ウイルスの増殖はなく細胞死もおこらない。5 コのウイルス遺伝子のうち，がん化に関与するのは特定の 1 つであることが，既に我々その他の研究によって明らかになっている。この遺伝子の発現や遺伝子産物（ラージ T 抗原たんぱく）の機能を目安にすると，細胞がん化のしくみを追求しようとする研究にとって，大変都合がよい。

細胞は，生体内においては，増殖しているか静止しているか，または分化しているか未分化であるか，のいずれかの状態にある。ウイルスが細胞に感染した場合の，ウイルスの遺伝子発現や運命，及び感染細胞の運命は，その細胞の増殖や分化の状態によって影響を受けることが多い。体外培養されたラットやマウスの線維芽細胞は，培養環境に依存して増殖の停止，再開，継続などをを行う。また培養されたマクロファージに，分化形質の発現及び脱落を，誘起あるいは維持させることが可能である。

本部門では，がんウイルスと細胞の相互作用を，特に細胞の増殖，分化，生存との関連において研究してきた。がんウイルスとしては SV40 を，細胞の増殖のモデル系としてはラット線維芽細胞のクローンである 3 Y 1 細胞を，分化細胞としては SV40 の T 抗原遺伝子変異株によって不死化されたマウスのマクロファージを，それぞれ用いている。研究はいくつかの副主題に分けて行った：A) 細胞増殖：細胞外環境による正負の制御，B) 細胞増殖：制御の細胞内のしくみ，C) がんウイルス SV40 による細胞増殖の促進，D) 細胞増殖と分化：SV40 がん遺伝子による促進と抑制，E) SV40 感染効率及び遺伝子発現に影響する細胞側要因。研究は，全体としては未だまとまったものになっていないが，いくつかの侧面については顕著な進展があった。この 4 年間に得られた成果を，原著として印刷公表されたもの（印刷中のものも含む）について記すことにする。

1982～1985年度に、研究に従事したのは、本部門のメンバー全員で、次に記入する11名である。木村元喜（教授）、奥田篤行（助教授）、山田耕路（助手、S.60.4九大農学部・食品衛生・助手に配置換え）、志村英生（助手、S.60.4より、それまでは医員）、木村朱実（助手）、財津裕一（医員、S.60.4九大小児科へ転出）、光富徹哉（大学院生、S.61.3卒業、S.61.4九大第二外科へ）、田中宏明（大学院生、S.59.4より）、松崎彰信（大学院生、S.60.4より）、佐々木正文（技官）、大津真澄（技官）。

A. 細胞増殖：細胞外環境による正負の制御

A. a. 3Y1 細胞の細胞成長因子要求性（奥田、梶原美次、山田、木村）

密度阻止による静止3Y1細胞は、ダルベッコー培地にEGF、インシュリン、トランスフェリソの組み合せを加えることによりS期へ移行する。ファイブロネクチン、PDGFはこの作用をさらに促進する。しかし、静止細胞をS期へ移行させるこれらの細胞成長因子のみでは、細胞の増殖全体を維持することはできない。

A. b. S期開始の準備：血清濃度、足場、細胞密度の影響（奥田、木村）

静止3Y1細胞を血清を含む新しい培養液で低密度にまきなおすとS期へ移行する。この時、血清濃度が高いほど、また細胞密度が低いほどS期への移行に必要な細胞集団全体での平均時間が短くなる。浮遊培養ではS期へ移行しない。したがって、静止細胞がS期へ移行する過程では、血清中の細胞成長因子とディッシュ面への接着が正の制御を、細胞同士の密な存在が負の制御作用を行っている。

A. c. S期開始の準備：G₁期内での前進及び後退とその可逆性（財津、奥田、山田、木村）

S期開始の準備が行われるG₁期では、多くの反応が段階的に行われ、ある特定の反応はG₁期の特定の時期におこるというのが従来の細胞周期の考え方であった。温度感受性変異の欠損点やある特定の反応についてG₁期内でのマッピングを行った多くの実験もこの様な考え方から試みられたものである。

3Y1細胞の亜株である3Y1tsG125株は、制限温度でG₁期に停止する。この株は、許容温度下で静止状態に入った後時間が経過するにつれて、血清刺激により再びS期に入るまでの時間（潜伏期間）が延長した。この事は、G₁停止をおこす事象が、静止状態（G₀）においても影響を及ぼす事を示している。静止状態にある3Y1細胞を、高温（39.8°C）に保つと、やはり潜伏期間が延長した。M期を終えてS期へ向っている3Y1細胞を、一旦無血清状態おいた後、完全培地に戻すと、S期開始までの時間が無血清時間分よりも大きく延長した。また3Y1tsG125の静止細胞を制限温度で血清刺激してもS期には入れないのであるが、刺激後12時間はS期方向に反応を進め、その後は時間経過と共に再びG₀方向に後退した。この事は3Y1tsG125に欠損する一つの事象が、深いG₀からG₁後期までにわたって影響を及ぼしている事を示している。他の3

株のG₁期温度感受性株についても条件を変える事により同様の事がみられている(未発表データ)。従って、従来のマッピングの考え方の様にこれらの温度感受性欠損の事象がG₁期のなかで順序正しく行われているのではなく、どの事象も深いG₀からG₁後期までの広い期間に渡って影響を及ぼしていると考えられる。

A. d. S期開始の準備：前細胞世代からの継続(奥田、木村)

増殖中の3Y1細胞はS期からG₂期にわたって培地中に血清が無くても分裂する。しかし分裂後に血清存在下でのS期への移行時間(G₁期の長さ)は、分裂前に血清を投与した場合に比べて遅れる。その結果この時のG₁期の長さは静止細胞がS期へ移行するのに必要な時間とほぼ等しくなる。同様のS期への移行の遅れが、S期からG₂期にわたってディッシュに接着させずに進行させ、その後分裂した細胞でもみられる(静止細胞は浮遊状態ではS期に入れない)。静止細胞をS期へ移行させるのに必要な細胞成長因子(EGF、インシュリン、トランスフェリン)を分裂前の血清抜きの培養液に加えると、分裂後のS期への移行が早くなる。これらの結果は、増殖中の細胞が静止状態に入るか、それともそのまま増殖を続けるかを決める制御機構が分裂前の世代のS期、G₂期にもあることを示唆する。

B. 細胞増殖：制御に関する細胞内のしくみ

B. a. 増殖と生存に関する3Y1細胞の温度感受性変異株の分離と分類(大野耕策、山田、奥田、財津、木村)

3Y1細胞にMNNGで突然変異を誘発して、108株の増殖と生存に関する温度感受性変異株を分離した。うち32株を、制限温度での生存期間の長短によって4つのクラスに分類した。さらにそのうち18株を8つの相補群に分類した。そのうちの5群の変異株は、制限温度で主にG₁期のDNA含量をもって増殖停止する。これらの細胞が飽和密度に達して増殖停止した際と制限温度で増殖停止した際とでは、RNA合成のレベルが異なっていた。これらの変異株は、細胞増殖制御、細胞生存機能、及び両機能の関連、細胞周期進行及びその調節とがん性細胞増殖との関係、などの研究のための材料となる。

B. b. 3Y1細胞のG₁期温度感受性変異株の増殖停止状態(財津、木村)

3Y1細胞の温度感受性変異株のうちG₁期停止する4株について、その静止細胞と、制限温度停止細胞の性質を比較した。いずれの株においても、制限温度停止細胞を許容温度にもどした場合のDNA合成再開は、静止細胞を血清刺激した場合より短時間でおこった。また制限温度で血清刺激を加えた時に、3Y1tsF121の制限温度停止細胞と3Y1tsD123の静止細胞はS期に入った。詳しく調べると3Y1tsF121に高温で欠損する事象は、血清依存性であった。これら4つの独立の温度感受性変異は、S期開始の準備反応のマーカーとなり得ることが示されつつある。

B. c. S期開始の準備：血清依存性及び非依存性機能の解離（財津，木村）

3Y1tsD123 細胞株の制限温度停止細胞を無血清のメディウムにかえて許容温度に移すと S 期に入った。この事は制限温度停止細胞が、血清依存性の反応をすべて終了して停止していた事を示す。また制限温度停止細胞を制限温度で血清刺激してもまったく S 期に入らない。即ち、この細胞に欠損する事象は、血清非依存性と思われ、G₁期では前述の 3Y1tsF121 株 (B. b. 参照) の様に血清依存性と非依存性の両方の機能が独立に平行して働いていることが示唆される。

B. d. 酪酸塩による G₁期停止とアクチン束配列の変化（山田，佐々木，木村）

酪酸ナトリウムを増殖中の 3Y1 細胞培養に投与すると、G₁期（及び G₂期）において細胞増殖が抑制された。その際、細胞の辺縁部にアクチンが蓄積し、細胞質のアクチン束の走行は、平行型から大きな網目状に変化した。この変化が、G₁期細胞のある生理的状態を反映している可能性を、現在追求中である。

B. e. 細胞容積（蛋白質量）の増加と細胞増殖との関係（山田，佐々木，木村）

増殖中の 3Y1 細胞に酪酸ナトリウムを投与すると、主として G₁期に増殖が停止したが、細胞の蛋白質量は増加を続けた。制限温度で G₁期に増殖を停止した温度感受性変異株 4 株中の 3 株においても、蛋白質量が増加を続けた。このような蛋白質量の増加は、細胞密度によって抑制された。上述の制限温度停止細胞を許容温度に移した時、増殖の再開までに要する時間は、顕著に短縮することはなかった。細胞密度依存性の生理的増殖停止においては、たんぱく質の過剰蓄積はおこらなかった。これらの結果は、細胞たんぱく質量（細胞容積）と細胞増殖とが、互いに異なったメカニズムによって調節されうることを示している。

B. f. G₁期及び G₂期の進行に働く共通の機能（山田，財津，木村）

細胞外環境が細胞の増殖に不適当になると、3Y1 細胞をはじめ多くの正常細胞は、G₁期で増殖が停止する (G₂期では停止しない)。しかし、増殖制御に関与する細胞内の機構を、直接、実験的に干渉すると、G₁期の進行に働いている機構が、G₂期の進行にも働いていることが、以下の研究結果によって示唆された。

酪酸ナトリウムは対数増殖期にある 3Y1 細胞を可逆的に G₁期で増殖停止させる。又 S 期早期に同調した細胞を、この薬物で処理すると 70% の細胞が G₂期で増殖停止した。このことは、G₁期と G₂期が共に酪酸ナトリウム感受性の事象を有していることを意味する。同様に、3Y1 の G₁期温度感受性変異株の多くがひとつの突然変異が、ある条件下で G₁期停止と G₂期停止を別個にもたらし得ることも示された。

B. g. G₂期停止（財津，木村）

3Y1tsF121 細胞は、制限温度下では G₁期、G₂期のいずれにも停止しうる。G₂停止の性質を調べてみると、許容温度にもどすと増殖再開しM期に入る可逆的停止であった。しかし、制限温度での停止期間を延長させると許容温度にもどしたあと、M期に入るまでの時間が延長すると共にM期に入る細胞の割合が減少して行き、36時間停止した細胞はまったく入らない様になつた。G₂期においても G₁期で細胞が静止期 (G₀) に入って行くのと同様の現象がある可能性を示している。

B. h. 酪酸塩によるG₂期進行障害と4倍体形成 (山田, 大津, 木村)

DNA 合成阻害剤によって S 期初期に同調した 3Y1 細胞を、阻害剤を除くことにより解放すると同時に酪酸ナトリウムを加えると、G₂期停止がおこった。さらにこれを解放すると、分裂せずに比較的長い潜伏期を持って S 期を遂行し、高い頻度で 4 倍体を形成した。この細胞はクローニング可能で gene dosage effect の解析に有用である。

C. がんウイルス SV40 による細胞増殖の促進

C. a. 細胞外環境因子による S 期開始の抑制の SV40 による克服 (奥田, 志村, 木村)

静止 3Y1 細胞は、培養液中に血清中の細胞成長因子が無いと S 期へ移行しないが、SV40 を感染するとこれらが無くても S 期へ移行した。また血清による S 期への移行の場合とは異なり、超高細胞密度でも S 期への移行が可能になった。これらの作用はスマール t 抗原を欠損するウイルス変異株の感染でも起きた。したがって SV40 のラージ T 抗原は、細胞成長因子の作用による S 期への移行過程を代行するか、もしくは細胞成長因子なしでこの過程を進行させ、同時に細胞過密による S 期への移行過程に対する負の制御を克服する作用を持つ。

C. b. 種々の細胞遺伝子機能の不全による S 期開始の抑制の SV40 による克服(光富, 大野, 財津, 木村)

制限温度で G₁期の DNA 含量をもって静止する 3Y1 細胞の温度感受性変異株 4 株 (3Y1tsD123, 3Y1tsF121, 3Y1tsG125, 3Y1tsH203) は、又、許容温度で飽和密度に達すると増殖を停止する。これらの状態の細胞に SV40 を感染させると制限温度でも T 抗原が十分発現すれば全て S 期が誘導された。これは、血清刺激をした際の、温度阻止状態の 3Y1tsF121, 密度阻止状態の 3Y1tsD123 のみが S 期に進入するという結果と対照的で、血清刺激をうけた際に S 期に進入するための機能のいくつかを、SV40 が代行し得ることを示すものである。S 期以降の細胞の増殖や生存の形質は、細胞の変異機能、増殖阻止状態に依存し、さまざまであった。3Y1tsD123 は、血清非依存性の S 期準備過程に変異を持っていることが示されたが、SV40 はこの機能をも代行することができた。SV40 でトランスフォームした細胞では、3Y1tsF121 および 3Y1tsH203 において、制限温度における細胞増殖の抑制が解除された。

C. c. 酪酸塩によるS期開始の抑制のSV40による克服(光富,木村)

SV40によって、静止3Y1細胞に誘導されるDNA合成は、酪酸ナトリウムによって濃度依存的にその開始が遅れた。一方、血清を刺激として用いると、SV40の際より遙かに感受性が高く、又、その際、カインティックスカープの勾配が酪酸ナトリウムの濃度に従って減少していった。これらの結果は、SV40のDNA合成誘導能と血清によるそれが、量的のみならず、質的に異なっている可能性を示唆する。

C. d. G₀状態への進行のSV40による抑制(奥田,木村)

SV40のラージT抗原が3Y1細胞に発現していると、分裂前の世代のS期、G₂期で培養液から血清を抜いても、分裂後のS期への移行は遅れなかった。したがってSV40ラージT抗原は、細胞に常に正の増殖制御を加え、細胞が静止状態に入るのを阻止する作用を持つ。

C. e. SV40ラージT抗原の機能不全によるG₂期進行の停滞(奥田,田村英明,志村,木村)

SV40のラージT抗原の温度感受性変異株tsA640でトランスフォームしたラット胎児細胞は、非許容温度でG₂期の移行が阻害された。ラージT抗原が、非許容温度で機能不全になるとG₂期の機能を抑えることが示唆される。

D. 細胞増殖と分化: SV40がん遺伝子による促進と抑制(谷川孝彦,高山寿雄,高木篤,田中吉紀(鳥取大・医・細菌)との協同研究)

D. a. 細胞分化に伴うマクロファージの増殖抑制のSV40ラージT抗原による解除と分化機能の脱落及びラージT抗原の発現抑制による細胞増殖停止とマクロファージ機能の発現(奥田,志村,山田,木村)

マウス骨髄細胞を、ラージT抗原が温度感受性であるSV40の変異株(tsA640)で不死化して、マクロファージのクローン数株を得た。この細胞は許容温度でT抗原が発現しており増殖するが、免疫食作用の機能を持たない。さらに飽和密度まで増殖させ、非許容温度に上げると、ラージT抗原は無くなり、ほとんどの細胞は免疫食食能を有するようになった。このマクロファージを低密度にまき直し、許容温度に下げて培養すると、ラージT抗原が発現するとともに増殖を開始し免疫食作用活性が消失した。一方、低密度で増殖中の細胞を非許容温度に移しても、急激にはT抗原は消失せず、しかも免疫食食能も回復せず、1~2回分裂後に細胞は死んだ。

これらの結果から、これらのマクロファージクローンでは、T抗原の発現により増殖能を獲得し、平行して分化機能を失うことが分る。また高細胞密度で非許容温度にすると、細胞内のT抗原量が減少し、増殖能が可逆的になくなり、分化機能が回復する。

D. b. SV40ラージT抗原機能のON-OFFに連動するマクロファージのプロイディー変化(奥

田, 山田, 木村)

飽和密度で非許容温度に移した tsA640 不死化マウスマクロファージのクローン(D. a. 参照)は、2倍体であったが、低細胞密度にまき直し許容温度にして増殖を開始させると2倍体と4倍体の中間のプロイディを有する細胞が現れ優勢になった。増殖中の細胞からこの中間のプロイディの細胞をクローニングして、初代培養のマクロファージと一緒に培養し、飽和密度で非許容温度にすると2倍体の細胞集団に変った。この現象の意味は、現在明らかではない。

E. SV40 感染効率及び SV40 遺伝子発現に影響する細胞側要因

E. a. SV40 粒子に結合して感染効率を増大させる細胞由来の因子 (志村, 木村)

細胞内で増殖したウイルス粒子が、外へ放出される機構に2種類あり、エンベロープウイルスの様に細胞膜を被って出てゆく「出芽」と、細胞死により放出される「細胞融解」とがある。SV40 は後者に属し、ウイルス粒子は細胞膜成分を持たないと考えられていた。

我々は、CV-1 細胞を用いて調整した SV40 粗ウイルス液から、ウイルス粒子を精製する過程において、その BSC-1 細胞に対する感染価が減少することに気付き、その失われた因子について研究を行った。この因子は、細胞膜由来のリン脂質そのものか、又はそれが関与したもので、活性の主体は、フォスファチデルセリンとフォスファチデルエタノールアミンであることが示唆された。これらのリン脂質には、ウイルス粒子との結合能があり、ウイルス粒子の細胞膜への吸着以後の感染初期過程(ウイルスの細胞内への取込みや運搬)の効率を高めている事が示唆された。さらに、感染性の增强に、リン脂質の遊離のアミノ基の関与と、リン脂質二重膜の流動性の重要性が示唆された。

これらの研究結果は、エンベロープを持たない裸の、細胞融解によって放出されるウイルスである SV40 が、細胞融解により生じた細胞膜片やその成分を感染補助因子として利用する、という感染様式の存在を示唆している。この感染様式が、他の裸のウイルス及び他の細胞種に一般化できるかどうかを、検討中である。

E. b. DNA ウィルスによる増殖期及び静止期細胞の癌化の効率(田村, 大津, 志村, 木村)

ウイルス発癌の機構を理解する上で、感染を受ける細胞側の種々の要因の発癌効率への関与を研究する事は重要である。3Y1 細胞の増殖状態と DNA 型ウイルスによる発癌の効率との関係を調べた。SV40 とポリオーマウイルスによる発癌効率が、感染時静止期の細胞において著しく高くなることが明らかになった。しかしアデノウイルス12型では差がない事から、パポバウイルスとアデノウイルスとでは、3Y1 への感染及び発癌の様式に違いがある事が示唆された。

E. c. SV40 のラージ T 抗原の発現を抑制する細胞内外の要因 (奥田, 光富, 志村, 木村)

SV40 が感染した静止 3Y1 細胞を完全無血清の培養液を用いてまき直すと、細胞のディッシュ面への接着は正常に起きるが、伸展が遅れた。これに平行してラージ T 抗原の発現が遅れた。

ファイブロネクチンでディッシュをコートしておくと細胞伸展とT抗原の発現の遅れはなくなつた。超高細胞密度下でもT抗原の発現が遅れた。これらのラージT抗原の発現の遅れに平行して、S期への移行が遅れた。T抗原発現の遅れは、酪酸ナトリウムを培養液に投与してもおこつた。

細胞側からの、T抗原発現の抑制は、SV40によってトランスフォームされた細胞にもみられる場合がある。即ち、前述のマクロファージ株（D. a. 参照）において、細胞が増殖して飽和密度に達すると、T抗原の発現量が低下した。（一部谷川孝彦、高山寿雄、田中吉紀（鳥取大・医・細菌）との協同研究）。

F. 細胞培養の整備

F. a. 3Y1 細胞の半無血清培養（奥田、梶原美次、木村）

3Y1細胞に対する半無血清培地を、ダルベッコー培地を基礎に、EGF、インシュリン、トランスフェリン、ポリリジン、オレイン酸、アルブミン、アルファグロブリン等の組み合せにより作った。この培地で、3Y1細胞およびSV40、ポリオーマウイルス、アデノウイルス12型のいずれかでトランスフォームされた3Y1細胞のコロニーを作らせることができた。

F. b. 培養細胞のマイコプラズマ汚染の電子顕微鏡的簡易検出法（木村）

培養細胞へのマイコプラズマ感染（汚染）は、研究に重大な支障をきたす。細胞をフォルムバール膜を張った電顕観察用グリッドに培養し、固定後、リンタングステン酸による陰性染色法を用いて、電顕で観察する簡便迅速な方法を報告した（高山寿雄、勝本哲央、大野耕策、高木篤ら（鳥取大・医）との協同研究）。

F. c. 3Y1 細胞から派生した種々の細胞株の整備と供給（大津、奥田、志村、木村（朱）、木村）

クローン化されたラット2倍体線維芽細胞である3Y1細胞、それから派生した各種の変異株、同じく各種のウイルス性及び非ウイルス性の発がん因子を作用させて生じたトランスフォーム細胞株を作製し、研究を行ってきた。これらの細胞株を、細胞バンクに整理し、学外及び学内の研究者の要望に応じて配布する態勢を整えてきた。表F. 1. に1982-1985年度の分与の状況をまとめた。

業績目録

原著論文

Okuda, A. and G. Kimura : 1982

Effects of serum deprivation on the initiation of DNA synthesis in the second generation in rat 3Y1 cells.

J. Cell. Physiol. 110 : 267-270.

Kuwano, M., S. Akiyama, M. Kaneko, K. Ikezaki, R. Takaki and G. Kimura:1982

Differential effect of imidazole antibiotics on untransformed and virus-transformed rat cell lines.

Cancer Res. 42 : 280-284.

Okuda, A., Y. Kajiwara and G. Kimura:1983

Difference in growth factor requirements of rat 3Y1 cells among growth in mass culture, clonal growth in low density culture, and stimulation to enter S phase in resting culture.

In Vitro 19 : 376-384.

Okuda, A. and G. Kimura : 1983

Kinetic analysis of entry into S phase in resting rat 3Y1 cells stimulated by serum:

Effects of serum concentration and temperature.

Exp. Cell Res. 145 : 155-165.

Tanigawa, T., H. Takayama, A. Takagi and G. Kimura : 1983

Cell growth and differentiation in vitro in mouse macrophages transformed by a tsA mutant of simian virus 40. I. Cellular response in proliferative and phagocytic activities to the shift of temperature differs depending on the culture state in mouse bone marrow cells transformed by the tsA640 mutant of simian virus 40.

J. Cell. Physiol. 116 : 303-310.

Takayama, H., T. Katsumoto, K. Ohno, A. Nakaso, A. Takagi and G. Kimura : 1983

In situ electron microscopic observation of negatively stained tissue culture cells contaminated with mycoplasmas.

J. Gen. Microbiol. 129 : 3379-3384.

田村英明・1983

SV40による培養線維芽細胞のトランスフォーメーション：トランスフォーム巣の出現頻度に及ぼすウイルス接種前後の細胞増殖の影響

福岡医学雑誌, 74 : 800-812.

Ohno, K., A. Okuda, M. Ohtsu and G. Kimura : 1984

Genetic analysis of control of proliferation in fibroblastic cells in culture. I. Isolation and characterization of mutants temperature-sensitive for proliferation or survival of untransformed diploid rat cell line 3Y1.

Somat. Cell Mol. Genet. 10 : 17-28.

Ohno, K. and G. Kimura : 1984

Genetic analysis of control of proliferation in fibroblastic cells in culture. II. Alteration in proliferative and survival phenotypes in a set of temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 cells after infection or transformation with simian virus 40.

Somat. Cell Mol. Genet. 10 : 29-36.

Okuda, A., H. Shimura and G. Kimura : 1984

Abortive transformation of rat 3Y1 cells by simian virus 40: Viral function overcoming

inhibition of cellular proliferation under various conditions of culture.

Virology 133 : 35-45.

Zaitsu, H. and G. Kimura : 1984

Arrest states in a set of mutants of rat 3Y1 cells temperature-sensitive for entering S phase.

J. Cell. Physiol. 119 : 82-88.

Ikezaki, K., S. Akiyama, C. Miyazaki, G. Kimura and M. Kuwano : 1984

Imidazole-resistant phenotype and virus transformation in cultured rat cells.

Cancer Res. 44 : 1791-1795.

Zaitsu, H. and G. Kimura : 1984.

Advance toward S phase and retreat toward deeper "GO" states in resting 3Y1 cells with environmental changes.

J. Cell. Physiol. 120 : 181-187.

Tanigawa, T., A. Okuda, H. Takayama, K. Yamada, A. Takagi and G. Kimura : 1984

Cell growth and differentiation in vitro in mouse macrophages transformed by a tsA mutant of simian virus 40. II. Changes in the distribution of DNA content during the reversible transition between macrophage and nonmacrophage states in the cultures of tsA640-transformed macrophages.

J. Cell. Physiol. 120 : 242-248.

Okuda, A. and G. Kimura : 1984

Control in previous and present generations of preparation for entry into S phase and the relationship to resting state in 3Y1 rat fibroblastic cells.

Exp. Cell Res. 155 : 24-32.

Shimura, H. and G. Kimura : 1984

Decline in infectivity of simian virus 40 by sodium deoxycholate and its restoration with the extract of monkey kidney cells.

Virology 139 : 243-250.

Okuda, A., K. Yamada and G. Kimura : 1985

Stimulation of resting 3Y1 fibroblasts to enter S phase by growth factors:Role of fibronectin and platelet extract.

In "Growth and differentiation of cells in defined environment." (H. Murakami, I. Yamane, D. W. Barnes, J. P. Mather, I. Hayashi and G. H. Sato, eds.), pp. 271-274, Kodansha, Tokyo, and Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.

Yamada, K. and G. Kimura : 1985

Formation of proliferative tetraploid cells after treatment of diploid cells with sodium butyrate in rat 3Y1 fibroblasts.

J. Cell. Physiol. 122 : 59-63.

Yamada, K. and G. Kimura:1985

- Induction of endoreduplication in temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 fibroblasts.
J. Cell. Physiol. 122 : 210-214.
- Zaitsu, H. and G. Kimura : 1985
Serum-independent regulation of initiation of DNA synthesis relating to temperature-sensitive defect in rat 3Y1tsD123 fibroblasts and its compensation by simian virus 40.
J. Cell. Physiol. 123 : 305-309.
- Yamada, K. and G. Kimura : 1985
Macromolecular synthesis in a set of temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 fibroblasts under proliferation-arresting and proliferation-resuming conditions.
Agric. Biol. Chem. 49 : 381-386.
- Mitsudomi, T. and G. Kimura : 1985
Abortive transformation of temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 cells by simian virus 40:
Effect of cellular arrest states on entry into S phase and cellular proliferation.
J. Cell. Physiol. 123 : 353-360.
- Zaitsu, H. and G. Kimura : 1985
Prolongation of duration of G2 arrest delays and finally blocks entry into M phase in contrast to stable and reversible G1 arrest: Study of a G1/G2 temperature-sensitive mutant of rat 3Y1 fibroblasts.
J. Cell. Physiol. 124 : 177-181.
- Yamada, K., M. Ohtsu and G. Kimura : 1985
Isolation of tetraploid clones with high efficiency from diploid 3Y1 rat fibroblasts treated with sodium butyrate.
In Vitro 21 : 428-432.
- Shimura, H. and G. Kimura : 1985
Phospholipid liposomes enhance the infectivity of purified simian virus 40 virions.
Virology 144 : 268-272.
- Tanigawa, T., H. Shimura, K. Yamada, A. Okuda, H. Takayama, A. Takagi, Y. Tanaka and G. Kimura : 1985
Cell growth and differentiation in vitro in mouse macrophages transformed by a tsA mutant of simian virus 40. III. Large T antigen level and cell proliferation and survival in an SV40 tsA640-transformed macrophage line.
J. Cell. Physiol. 125 : 19-22.
- Yamada, K., M. Sasaki and G. Kimura : 1985
Effect of sodium butyrate on actin distribution in rat 3Y1 fibroblasts in monolayer culture.
J. Cell. Physiol. 125 : 235-242.
- Ohno, K., K. Takeshita and G. Kimura: 1985
Thymidine kinase deficient sublines from rat fibroblast-like line 3Y1.

Yonago Acta Med. 28 : 70-78.

Mitsudomi, T. and G. Kimura: 1985

Effects of sodium n-butyrate on entry into S phase in quiescent rat 3Y1 fibroblasts infected with simian virus 40.

J. Virol. 56 : 951-957.

Okuda, A. and G. Kimura: 1986

Serum-dependent control of entry into S phase of next generation in rat 3Y1 fibroblasts :

Effect of large T antigen of simian virus 40.

Exp. Cell Res. 163 : 127-134.

Yamada, K., M. Sasaki and G. Kimura: 1986

Effect of temperature and cell density on cellular protein content in temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 diploid fibroblasts.

In Vitro : in press.

Okuda, A., H. Tamura, H. Shimura and G. Kimura : 1986

Accumulation of cells with 4N DNA content at nonpermissive temperature in rat embryo diploid cells transformed by tsA mutant of simian virus 40.

J. Cell. Physiol. 127 : in press.

Nakayama, T., K. Nishizawa, G. Kimura and C. Sato. : 1986

Reversible cyclic-AMP dependent change in nuclear localization of microtubule associated protein-1 analogues.

Exp. Cell Res. 163 : 246-254.

Shimura, H. and G. Kimura : 1986

Activation of purified simian virus 40 virions by free amino-group containing phospholipid liposomes.

Virology : in press.

総説著書

木村元喜・1983 ラット線維芽細胞株 3Y1 における細胞増殖の制御

Oncologia, 4:158-160.

大野耕策・木村元喜・1984 ラット 3Y1 細胞の増殖と生存に関する温度感受性変異株の分離法

蛋白質・核酸・酵素, 別冊27 : 228-231.

大野耕策・木村元喜・1984 ラット 3Y1 細胞の増殖と生存に関する温度感受性変異株の SV40 感染お

よびトランスフォーメーションによる表現型の変化

蛋白質・核酸・酵素, 別冊27 : 245-249.

奥田篤行・木村元喜・1984 細胞増殖制御と細胞同調法

動物細胞利用実用化マニュアル, pp. 200-215, リアライズ社, 東京.

木村元喜・1985 培養線維芽細胞の増殖制御と SV40 によるトランスフォートメーション

組織培養, 11: 302-307.

木村元喜・1985 小型DNAウイルスによる細胞癌化: ウィルス遺伝子機能による細胞増殖制御の攢乱

ウイルス・がん・免疫—第8回阿蘇シンポジウム記録1984—(森良一, 高月清, 編), pp, 52-63,
南山堂, 東京.

学会報告

谷川孝彦・高山寿雄・高木篤・木村元喜・1982, 4/7-4/9 SV40ウイルス温度感受性変異株によってトランスフォームされたマウス骨髄細胞の性状

第55回日本細菌学会(東京), 日本細菌学雑誌, 37: 132.

秋山伸一・池崎清信・桑野信彦・高木良三郎・木村元喜・1982, 8/23-8/25 ラット由来3Y1細胞のウイルスによるトランスフォーメーションに伴うイミダゾール系抗生物質に対する感受性変化と膜リン脂質の解析

第41回日本癌学会(大阪).

奥田篤行・木村元喜・1982, 8/23-8/25 ラット3Y1細胞の増殖制御に関する増殖促進因子要求性

第41回日本癌学会(大阪).

奥田篤行・木村元喜・1982, 11/10-11/12 3Y1細胞のS期移行における血清の作用とSV40感染の作用の比較

第30回日本ウイルス学会(京都)

大野耕策・木村元喜・1982, 11/10-11/12 ラット3Y1細胞温度感受性変異株のSV40感染及びSV40による形質転換後の温度感受性表現型の変化

第30回日本ウイルス学会(京都).

奥田篤行・木村元喜・1982, 11/15-11/17 血清及びSV40感染による静止3Y1細胞のS期移行の培養条件依存性

第35回日本細胞生物学会(福岡).

Okuda, A. and G. Kimura: 1982

Comparison of the effects of conditions of culture on entry into S phase between 3Y1 cells stimulated by serum and those infected with simian virus 40.

Cell Struct. Funct. 7: 409.

山田耕路・木村元喜・1983, 10/25-10/27 ラット3Y1細胞の温度感受性変異株の高分子合成に及ぼす温度の影響

第42回日本癌学会(名古屋).

志村英生・木村元喜・1983, 10/25-10/27 SV40の感染価のデオキシコール酸処理による減少とサル腎細胞破壊液による回復

第42回日本癌学会(名古屋)

奥田篤行・木村元喜・1983, 10/25-10/27 ラット3Y1細胞の増殖制御モデル

第42回日本癌学会（名古屋）。

奥田篤行・光富徹哉・木村元喜・1983, 10/25-10/27 3Y1細胞及びSV40トランスフォーム3Y1
細胞の増殖に伴う培養液活性の変化

第42回日本癌学会（名古屋）

財津裕一・木村元喜・1983, 10/25-10/27 ラット3Y1細胞の温度感受性株を用いた細胞周期の解
析

第42回日本癌学会（名古屋）

木村元喜・佐々木正文・山田耕路・1983, 11/27 3Y1細胞のtsH203変異による増殖停止および
Sodium Butyrate (NaB)による増殖停止における細胞骨格上の類似性

日本電子顕微鏡学会第25回九州支部総会（鹿児島）

Kimura, G., M. Sasaki and K. Yamada: 1983

Actin distribution in "G1-arrested" wild type and tsH203 mutant of 3Y1 cells.

J. Electron Microsc. 33: 98.

財津裕一・木村元喜・1983, 12/5-12/7 ラット3Y1細胞の温度感受性変異株を用いた“静止状
態”的解析

第36回日本細胞生物学会（京都）。

Zaitsu, H. and G. Kimura: 1983

Analysis of resting state with temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 cells.

Cell Struct. Funct. 8: 429.

奥田篤行・志村英生・木村元喜・1983, 12/5-12/7 SV40温度感受性変異株tsA640による初代
培養ラット胎児トランスフォーム細胞の非許容温度における増殖挙動

第36回日本細胞生物学会（京都）。

Okuda, A., H. Shimura and G. Kimura: 1983

Proliferation properties at nonpermissive temperature of rat embryo fibroblasts transformed
by a temperature sensitive A mutant of simian virus 40.

Cell Struct. Funct. 8: 446.

光富徹哉・木村元喜・1983, 12/5-12/7 ラット3Y1細胞の温度感受性変異株におけるSV40各
種変異株の感染

第36回日本細胞生物学会（京都）。

Mitsudomi, T. and G. Kimura: 1983

Abortive transformation of temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 cells by simian virus 40
and its mutants.

Cell Struct. Funct. 8: 446.

光富徹哉・木村元喜・1984, 7/17-7/19 酪酸ナトリウム存在下3Y1細胞におけるSV40または
血清によるDNA合成及び細胞増殖の誘導

第32回日本ウイルス学会（札幌）。

財津裕一・木村元喜・1984, 7/17-7/19 G₂期に停止した温度感受性変異株(3Y1tsF121)のSV40

- による抑制解除
第32回日本ウイルス学会（札幌）
谷川孝彦・奥田篤行・高山寿雄・山田耕路・高木篤・木村元喜・1984, 7/18-7/20 SV40-tsA 変異株・トランスフォーム・マクロファージにおけるDNA量の動態
第57回日本細菌学会（札幌），日本細菌学雑誌，39：429
- Okuda, A. and G. Kimura: 1984, 8/26-8/31
Further evidence for the regulation of preparation for entry into S phase in the previous as well as present generation in rat 3Y1 cells.
Third International Congress on Cell Biology (Tokyo).
財津裕一・木村元喜・1984, 10/3-10/5 ラット線維芽細胞3Y1の温度感受性変異株を用いた，細胞増殖の静止機構の解析
第43回日本癌学会（福岡）.
- Yamada, K. and G. Kimura: 1984, 10/3-10/5
G1/G2 arrests in three temperature-sensitive mutants of rat 3Y1 cells.
第43回日本癌学会（福岡）
- Okuda, A. and G. Kimura: 1984 10/3-10/5
Effects of fibronectin and platelet extract on entry into S phase in resting 3Y1 cells exposed to growth factors or α -globulin.
第43回日本癌学会（福岡）
- Shimura, H. and G. Kimura: 1984, 10/3-10/5
Treatment of simian virus 40 with sodium deoxycholate deprives virions of cellular components facilitating infection to monkey kidney cells.
第43回日本癌学会（福岡）
- Okuda, A., K. Yamada and G. Kimura: 1984, 11/2-11/6
Stimulation of resting 3Y1 fibroblasts to enter S phase by growth factors : Role of fibronectin and platelet extract.
International Symposium on Growth and Differentiation of Cells in Defined Environment (Fukuoka).
- 谷川孝彦・志村英生・山田耕路・奥田篤行・高山寿雄・高木篤・田中吉紀・木村元喜・1985, 3/30-4/1 SV40・tsA 変異株・トランスフォーム・マクロファージにおけるT抗原の役割
第58回日本細菌学会（東京），日本細菌学雑誌，40：171。
高山寿雄・田中吉紀・木村元喜・1985, 3/30-4/1 マクロファージにおけるフィブロネクチンの発現
第58回日本細菌学会（東京），日本細菌学雑誌，40：172。
奥田篤行・木村元喜・1985, 10/7-10/9 ラット3Y1線維芽細胞のS期への移行過程のカフェイントによる阻害と，SV40感染によるその克服
第33回日本ウイルス学会（東京）。

財津裕一・木村元喜・1985, 10/7-10/9 G₂期において作用する SV40 の機能: G₂期に停止する
温度感受性変異株 (3Y1tsF121) を用いた研究

第33回日本ウイルス学会 (東京).

財津裕一・木村元喜・1985, 10/7-10/9 細胞における静止状態の深さが, SV40 による細胞 DNA
合成開始までの潜伏期間に与える影響

第33回日本ウイルス学会 (東京).

志村英生・木村元喜・1985, 10/7-10/9 SV40 精製ビリオンの感染価のリン脂質リポソームによ
る上昇

第33回日本ウイルス学会 (東京).

奥田篤行・木村元喜・1985, 10/29-10/31 ラット線維芽細胞 3Y1 の S 期への移行過程のカフェイ
ンおよびサイクリック AMP による阻害

第44回日本癌学会 (東京).

財津裕一・木村元喜・1985, 10/29-10/31 血清による G₂期の増殖制御に関して; ラット 3Y1 の温
度感受性変異株 (3Y1tsF121) の研究

第44回日本癌学会 (東京).

小野寺一清・大久保明・鈴木達夫・安元公正・木村元喜・野本亀久雄・1985, 10/29-10/31

³¹P-NMR による肺がんの診断

第44回日本癌学会 (東京).

Shimura, H. and G. Kimura: 1985, 10/29-10/31

Association of purified simian virus 40 virions with liposomes.

第44回日本癌学会 (東京).

奥田篤行・木村元喜・1985, 11/3-11/5 コルセミドによる 2 倍体ラット 3Y1 線維芽細胞の 4 倍
体化: 分裂期延長期間中の細胞のディッシュ面への接着との関係

第38回日本細胞生物学会 (広島).

Okuda, A. and G. Kimura: 1985

Colcemid-induced conversion of diploidy to tetraploidy in rat 3Y1 fibroblasts: Dependence on
cell adhesion to substratum during prolonged mitosis.

Cell Struct. Funct. 10: 479.

小野寺一清・石橋康正・佐々木正文・木村元喜・1985, 11/3-11/5 優性遺伝病患者 (Tuberous
sclerosis) から株化した細胞の分化と遺伝子発現の異常

第38回日本細胞生物学会 (広島).

Onodera, K., Y. Ishibashi, M. Sasaki and G. Kimura: 1985

Abnormal cell division and gene expression in cultured cells from patient with tuberous
sclerosis.

Cell Struct. Funct. 10: 468.

山田耕路・大津真澄・佐々木正文・木村元喜・1985, 11/7-11/9 短鎖脂肪酸による培養細胞の
増殖制御

短鎖脂肪酸シンポジウム（宮城）。

表F, 1. 3Y1 及びそれから派生した細胞株の分与状況

	分 与 細 胞 延 ベ 株 数			
	九 大 外 (含国外)	九 大 内 の 他 部 局	そ の 他	合 计
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 (3月末現在)	4	1		5
合 計	64	11	9	84