

医学博士岡田善雄君の「細胞融合現象の解析と細胞工学的

応用」に対する授賞審査要旨

岡田善雄君は一九五二年大阪大学医学部卒業。インターン終了後大阪大学微生物病研究所に入所し防疫学部深井孝之助教授の下でウイルス研究に従事した。一九五四年末に岡田君は濃縮した HVJ (センダイウイルス) をエールリツヒ癌をもつマウスの腹腔中に接種すると一時間以内に巨大多核細胞が出現することを観察し、一九五七年人為的細胞融合現象に関する世界で最初の論文を発表した。以後細胞融合反応の *in vitro* での至適条件の決定、不活化 HVJ にも融合活性のあることを公表し、又哺乳類、鳥類にわたる広い範囲の細胞が HVJ で融合し得ること、更にこの現象は種特異性がなく、ヒトとマウスといった細胞相互を容易に融合させ得ることを順次報告している。又融合細胞を培養すると一コノ細胞内に含まれる夫々の核 DNA の複製周期の同調化がおこり、次いでその同調性を保ったまま融合細胞は分裂期に入ること、及び融合細胞が娘細胞に分裂する頻度は二核細胞が最高で核数の増加と共に分裂不能になることを示した。又 HVJ による体細胞雑種形成頻度の測定も行われ、やむをえず「重複雑種」を作る新しい方法も開発している。

岡田君による細胞融合の発見とそれに続く上記一連の研究は培養体細胞ではそれまで不可能であった遺伝学的実験を可能にしたもので、これをもとにして「体細胞遺伝学」という新しい学問分野が生まれることとなった。しかも自

然交配での種の制限を越えた組合せが可能のため、世界各国で利用され、それまで予想もされなかった遺伝子地図作製、或いは細胞分化制御機構の解析が急速に進展することになった。更にヒトにおいては古典遺伝学では不可能であった実験遺伝学がこの方法によってはじめて可能になったことは重大である。この岡田君の業績は欧米で出版されている「体細胞遺伝学」に関するモノグラフには必ず引用され高い評価が与えられている。又一九一二年から現在迄の培養細胞に関する重要論文を一冊にまとめた“Reading in Mammalian Cell Culture” ed. by R. Pollack, Cold Spring Harbor Laboratory にも岡田君の原著が収録されている。

岡田君は上記研究に止まらず最近では、生体膜研究に融合反応を利用してユニークな実験系を確立すると共に生きている細胞を人為的に修飾する「細胞工学」的分野を開発し、ここでも世界の注目をあびつつある。即ち、細胞融合反応を利用して色素性乾皮症細胞内に紫外線特異的エンドヌクレアーゼを注入することによって、この細胞を治療することに成功した。これはヒト遺伝病細胞を治療できた世界で初めての成果で、一九七五年度の医学上の四大トピックスの一つとして Nature 誌上にとりあげられている。又ヒト赤血球ゴースト内に高分子物質を封印したのち細胞と融合させることによって任意の高分子物質を細胞内に注入する方法を開発している。これは New Scientists 誌上で Wooden Horse Method として紹介され好評を得ている。この方法により精製した核内非ヒストンタンパク質を生きている細胞に注入すると、この物質は直ちに核内に移行してクロマチンと安定な結合をすることが示され遺伝子制御物質の活性を生きている細胞内で観察する道が拓けている。又この方法と細胞分別装置による操作を組合せることによって高分子物質を定量的に細胞に注入することも可能にしている。さらに岡田君は人工リポゾームの研究も

進め、HVJ スパイクタンパク質をリポソーム膜に組込むことによりポソームと細胞膜との融合を単純リポソームの三〇〇倍以上の頻度にあげること成功し、これを利用して細胞表面レセプターを他の細胞に移植する実験にも成功をおさめている。

以上のように岡田君は体細胞遺伝学の開発、細胞融合現象の生体膜研究への利用、ヒト遺伝病の細胞遺伝学的研究から細胞工学的研究といった、生きてゐる細胞を主役として研究を進めるための基礎をきづいた世界のバイオニアであると共に、開発された夫々の分野で見事な実りを作り続けている研究者である。

一、主要論文及び著書目録

A 論文

I HVJ による細胞融合現象

1. Okada, Y.: Analysis of giant polynuclear cell formation caused by HVJ virus from Ehrlich's ascites tumor cells. I. Microscopic observation of giant polynuclear cell formation. *Exp. Cell Res.* **26**, 98-107 (1962).
2. Okada, Y. and Tadokoro, J.: Analysis of giant polynuclear cell formation caused by HVJ virus from Ehrlich's ascites tumor cells. II. Quantitative analysis of giant polynuclear cell formation. *Exp. Cell Res.* **26**, 108-118 (1962).
3. Okada, Y.: Analysis of giant polynuclear cell formation caused by HVJ virus from Ehrlich's ascites tumor cells. III. Relationship between cell conditions and fusion reaction or cell degeneration reaction. *Exp. Cell Res.* **26**, 119-128 (1962).
4. Okada, Y. and Tadokoro, J.: The distribution of cell fusion capacity among several cell

strains or cells caused by HVJ. *Exp. Cell Res.* **32**, 417-430 (1963).

他九編

II くトロコニコホノノ細胞融合

1. Okada, Y.: Multinucleated giant cell formation by fusion of two different strain of cells. *Biken J.* **4**, 145-146 (1961).
2. Okada, Y. and Murayama, F.: Multinucleated giant cell formation by fusion between cells of two different strains. *Exp. Cell Res.* **40**, 154-158 (1965).
3. Yamanaka, T. and Okada, Y.: Cultivation of fused cells resulting from treatment of cells with HVJ. I. Synchronization of the stages of DNA synthesis of nuclei involved in fused multinucleated cells. *Biken J.* **9**, 159-175 (1966).
4. Murayama-Okabayashi, F., Okada, Y. and Tachibana, F.: A series of hybrid cells containing different ratios of parental chromosomes formed by two steps of artificial fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**, 38-42 (1971).

型大離

III 細胞融合ノHVJ

1. Okada, Y., Kim, J., Maeda, Y. and Koseki, I.: Specific movement of cell membranes fused with HVJ (Sendai virus). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71**, 2043-2047 (1974).
2. Maeda, T., Asano, A., Okada, Y. and Ohnishi, S.: A spin label study on fusion of red blood cells induced by Hemagglutinating virus of Japan. *Biochem.* **14**, 3736-3741 (1975).
3. Miyake, Y., Kim, J. and Okada, Y.: Effects of cytochalasin D on fusion of cells by HVJ (Sendai virus): Cell-cell fusion is separable from viral envelope-cell membrane fusion. *Exp.*

Cell Res. 116, 167-178 (1978).

4. Kim, J., Hama, K., Miyake, Y. and Okada, Y.: Transformation of intramembrane particles of HVJ (Sendai virus) envelopes from an invisible to visible form on aging of virions. *Virology* 95, 523-535 (1979).

和 | ○ 彙

ニ 櫻庭 隆 生 及 原 田 一 只 櫻 庭 十 村 空 野 邦 〇 彙 録

1. Furusawa, M., Nishimura, T., Yamaizumi, M. and Okada, Y.: Injection of foreign substances into single cells by cell fusion. *Nature* 249, 449-450 (1974).
2. Uchida, T., Yamaizumi, M. and Okada, Y.: Reassembled HVJ (Sendai virus) envelopes containing non-toxic mutant proteins of diphtheria toxin show toxicity to mouse L cell. *Nature* 266, 839-840 (1977).
3. Mekada, E., Yamaizumi, M., Uchida, T. and Okada, Y.: Quantitative introduction of a given macromolecules into cells by fusion with erythrocyte-ghosts using a Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS II). *J. Histochem. Cytochem.* 26, 1067-1073 (1978).
4. Yamaizumi, M., Uchida, T. and Okada, Y.: Macromolecules can penetrate the host cell membrane during the early period of incubation with HVJ (Sendai virus). *Virology* 95, 218-221 (1979).
5. Uchida, T., Kim, J., Yamaizumi, M., Miyake, Y. and Okada, Y.: Reconstruction of lipid vesicles associated with HVJ (Sendai virus) spikes. Purification and some properties of vesicles containing non-toxic fragment A of diphtheria toxin. *J. Cell Biol.* 80, 10-20 (1979).

和 彙 録

Ⅴ 細胞工学の進展

1. Yamaizumi, M., Mekada, E., Uchida, T. and Okada, Y.: One molecule of diphtheria toxin fragment A introduced into a cell can kill the cell. *Cell* 15, 245-250 (1978).
2. Yamaizumi, M., Uchida, T., Okada, Y., Furusawa, M. and Mitsui, H.: Rapid transfer of non-histone chromosomal proteins to the nucleus of living cells after their introduction by cell fusion with erythrocyte-ghosts. *Nature* 273, 782-784 (1978).
3. Yamaizumi, M., Uchida, T., Mekada, E. and Okada, Y.: Antibodies introduced into living cells by red blood cell ghosts are functionally stable in the cytoplasm of the cells. *Cell* 18, 1009-1014 (1979).

参考文献

Ⅵ コレラ菌と腸細胞の細胞工学

1. Tanaka, K., Sekiguchi, M. and Okada, Y.: Restoration of ultraviolet-induced unscheduled DNA synthesis of Xeroderma Pigmentosum cells by the concomitant treatment with T4 endonuclease V and HVJ (Sendai virus). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 4071-4075 (1975).
2. Tanaka, K., Hayakawa, H., Sekiguchi, M. and Okada, Y.: Specific action of T4 endonuclease V on damaged DNA in Xeroderma Pigmentosum cells *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 2958-2962 (1977).

参考文献

Ⅶ その他

ハイブリッド毒素関係 二編

HVJ のウイルス学的研究に関するもの 五編

B 著書

- (1) 「細胞融合」朝倉書店
- (2) 「細胞融合と細胞工学」講談社サイエンティフィク
- (3) 「細胞社会学」(共著) 講談社サイエンティフィク
- (4) 「現代生物学講座」(共著) 岩波書店