

医学博士日沼頼夫君の「成人T細胞白血病のウイルス病因に 関する研究」に対する授賞審査要旨

癌の発生の成因として、物理的因子及び化学的因子と並んで、ウイルスが疑われたのはかなり古く、P・ラウスの一九一一年の論文以来であるといつてよい。しかし、この癌ウイルス説が、普遍性をもって実証されてきたのは、一九五〇年代に入つてからであつた。哺乳類、鳥類などの癌、特に肉腫や白血病の原因ウイルスとしてのレトロウイルスの役割は、詳細に検証され、確認されてきた。

人間の癌ウイルスの研究に関しても、多くの研究が行われてきた。この中でも特に、人癌レトロウイルス説は突出して強調されてきたにも拘らず、再現性のある研究はなかつたのである。しかし、アフリカの小児に多発するパーキット・リンパ腫と中国の成人に多発する上咽頭癌という二つの腫瘍の発生に何等かの役割を演じているとみられるEBウイルス（ヘルペスウイルス群に属する）の研究は、徐々に進展していた。肝癌の発生に関わる幾つかの因子があげられているが、少なくともその一つがB型肝炎ウイルス（ヘパドナウイルス群に属する）である可能性が増大しつゝあつた。

このような背景の下に、一九七〇年代後半に日本の西南地方に多発する特有な白血病、即ち成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia, ATLと略称）の存在が、本邦の研究者たちによって明らかにされるに至つた。その臨床

と疫学から、ATL が独立疾患であることは殆ど疑いのないところであったが、その病因は不明であった。

日沼頼夫君は、この ATL の病因にウイルスを想定して研究を行い、その結果、ひとつの新しいレトロウイルスが、ATL の病因であることが証明したのである。即ち『ATL が、ある種のウイルスによっておこされる白血病であるとすれば、個々の ATL 白血球細胞（即ち癌細胞）の中にその原因ウイルスの存在が証明されるはずである』という作業仮説の下に実験を行ったのである。まず、培養された ATL 白血球細胞の中に、ATL 患者血清中の抗体と反応する抗原（ATLA と略称）を蛍光抗体法で見出した。同時に、この培養細胞に感染している C 型レトロウイルス粒子の存在を電子顕微鏡下で捉えたのである。そして直ちに、この新しいレトロウイルスは、ATL 患者のみならず、ATL 多発地域の多数の成人に不顕性感染していることを明らかにした。そして、これら感染者（ウイルス・キャリア）の中からのみ ATL の発症がおこっていることを実証したのである。この一九八一年の日沼君らの研究発表によって、ATL・レトロウイルス病因論は一挙に展開されるに至った。

それ以来、日沼君がその協同研究者と共に推進してきた ATL・レトロウイルス（現在は国際的には HTLV-1 と呼ばれている）とその感染に関する研究は、広範多岐に亘る。即ち、まず本ウイルスが細胞形質転換（トランスフォーメーション）の活性を有することを証明した。これは腫瘍性ウイルスの属性の第一条件である。さらに詳細な生化学的及び生物活性の解析から本ウイルスの諸々の特性を明らかにした。また本ウイルス感染症としての ATL の自然史、即ち感染から発症までの経過の本筋を解明した。それは、このウイルスは、キャリアの母親から母乳を介して子に感染し、その後四〇年以上という長い潜伏期を経て一部の人が ATL を発症する。発症率は一年当り千人乃至二千

人に一人である。この母子感染経路の他に、夫から妻へも自然感染する。また、高率の人工感染経路として輸血があることも明らかにされた。これらの ATL・レトロウイルスの感染経路の解明は、ATL 予防医学に直結した研究成果であった。更に、積極的感染予防の基礎研究としてワクチンがある。種痘用ワクシニアウイルス遺伝子に本ウイルスのエンブ遺伝子断片を組込んだいわゆるレコンビナント・ワクチンの試作に成功している。

さらに日沼君は、国内外で広範な血清疫学的研究を展開している。特に人類学的に古いと推定されている集団（あるいは種族）に本ウイルスのキャリアが高率に分布することを見出して、日本人や本ウイルスキャリアの起源探索に新しい視点を与えた。

日沼君の ATL・レトロウイルスの発見によって、国内外の ATL 及びそれに関連したヒト・レトロウイルス感染症の研究は急速に増大した。例えば、ATL のそれまでは不明であった多彩な病態のほぼ全貌が明らかにされた。また、ATL と全く異なったひとつの中枢神経疾患が本ウイルスの感染によることが判明した。

以上のように、同君の ATL のウイルス病因の発見は、人癌ウイルス論にインパクトを与え、医学の進歩に貢献するものであり、高く評価すべき業績であると認められる。

主要な論文目録

本研究の主要な概説

1. Retrovirus in adult T-cell leukemia. Hinuma, Y., Progr. Med. Virol., 30, 156-169, (1984).

2. Human retrovirus in adult T-cell leukemia/lymphoma. Sugamura, K. and Hinuma, Y., *Immunology Today*, **6**, 83-88 (1985).
3. A retrovirus associated with a human leukemia, adult T-cell leukemia (ATL). Hinuma, Y., *Current Topics in Microbiol. Immunol.*, **115**, 127-141 (1985).
4. Viral-etiology of adult T-cell leukemia—A review. Yamamoto, N. and Hinuma, Y., *J. Gen. Virol.*, **66**, 1641-1660 (1985).
5. Natural history of the retrovirus associated with a human leukemia. Hinuma, Y., *BioEssays*, **3**, 205-209 (1985).
6. Possible role of interleukin 2 receptor in oncogenesis of HTLV-1/ATLV. Sugamura, K., Fujii, M., Ishii, T. and Hinuma, Y., *Cancer Rev.*, **1**, 96-114 (1986).
7. Seroepidemiology of adult T-cell leukemia virus (HTLV-1/ATLV): Origin of virus carriers in Japan. Hinuma, Y., *AIDS Res.*, **2**, S17-S22 (1986).

本研究は國際共同研究報告

1. Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S. and Miyoshi, I., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 6476-6480 (1981).
2. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Yoshida, M., Miyoshi, I. and Hinuma, Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 2031-2035 (1982).

3. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: Possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. Tajima, K., Tomimaga, S., Suchi, T., Kawagoe, T., Komoda, H., Hinuma, Y., Oda, T. and Fujita, K., *Gann*, **73**, 893-901 (1982).
4. A retrovirus associated with human adult T-cell leukemia: *In vitro* activation. Hinuma, Y., Gotoh, Y., Sugamura, K., Nagata, K., Goto, T., Nakai, M., Kamada, N., Matsumoto, T. and Kinoshita, K., *Gann*, **73**, 341-344 (1982).
5. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: A nation-wide seroepidemiologic study. Hinuma, Y., Komoda, H., Chosa, T., Kondo, T., Kohakura, M., Takenaka, T., Kikuchi, M., Ichimaru, M., Yunoki, K., Sato, I., Matsuo, R., Takiuchi, Y., Uchino, H. and Hanaoka, M., *Int. J. Cancer*, **29**, 631-635 (1982).
6. Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T-cell leukemia virus producer cell line. Yamamoto, N., Okada, M., Koyanagi, Y., Kannagi, M. and Hinuma, Y., *Science*, **217**, 737-739 (1982).
7. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: Seroconversion in recipients. Okochi, K., Sato, H. and Hinuma, Y., *Vox Sang*, **46**, 245-253 (1984).
8. Prevalence of possible adult T-cell leukemia virus-carriers among volunteer blood donors in Japan: A nation-wide study. Maeda, Y., Fukuhara, M., Takehara, Y., Yoshimura, K., Miyamoto, K., Matsuura, T., Morishima, Y., Tajima, K., Okochi, K. and Hinuma, Y., *Int. J. Cancer*, **33**, 717-720 (1984).
9. Retrovirus-induced expression of IL2 receptor on human B cell lines. Sugamura, K., Fujii, M., Kobayashi, N., Sakitani, M., Hatanaka, M. and Hinuma, Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**, 7441-7445 (1984).

10. Incidence of adult T-cell leukemia-lymphoma and its familial clustering. Kondo, T. Nonaka, H., Miyamoto, N., Yoshida, R., Matsue, Y., Ohguchi, Y., Inoue, H., Komoda, H., Hinuma, Y. and Hanaoka, M., *Int. J. Cancer*, **35**, 749-751 (1985).
11. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: Evidence for a possible ancient origin. Ishida, T., Yamamoto, K., Omoto, K., Iwanaga, M., Osato, T. and Hinuma, Y., *J. Infection*, **11**, 153-157 (1985).
12. Primary infection of Japanese infants with adult T-cell leukemia-associated retrovirus (ATLV): Evidence for virus transmission from mothers to children. Nakano, S., Ando, Y., Saito, K., Moriyama, I., Ichijo, M., Toyama, T., Suganura, K., Imai, J. and Hinuma, Y., *J. Infection*, **12**, 205-212 (1986).
13. Prevention of HTLV-I transmission through the breast milk by a freeze-thawing process. Ando, Y., Nakano, S., Saito, K., Shimamoto, I., Ichijo, M., Toyama, T. and Hinuma, Y., *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **77**, 974-977 (1986).
14. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: Comparison of bottle- with breast-fed babies. Ando, Y., Nakano, S., Saito, K., Shimamoto, I., Ichijo, M., Toyama, T. and Hinuma, Y., *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **78**, 322-324 (1987).
15. Immune suppression in healthy carriers of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I): Impairment of T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B-cells. Katsuki, T., Katsuki, K., Imai, J. and Hinuma, Y., *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **78**, 639-642 (1987).
16. Effect of the recombinant vaccinia viruses that express HTLV-I envelope gene on HTLV-I infection. Shida, H., Tochikura, T., Sato, T., Konno, T., Hirayoshi, K., Seki, M., Ito, Y., Hatanaka, M., Hinuma, Y., Sugimoto, M., Takahashi-Nishimaki, F., Maruyama, T., Miki, K., Suzuki, K., Morita, M., Sashiyama, H. and Hayami, M., *EMBO J.*, **6**, 3379-3384 (1987).