

綜 説

細菌性ウイルスによる溶原変換
—その生物学的医学的意義について

金沢大学医学部細菌学教室

波 多 野 基 一

“What is a virus? Virus is a virus.” (Lwoff, 1959)¹⁾ この答えは同じでも Lwoff のいう意味と Virus 未知の人の意味には勿論天と地の差があるであろう。この“ウイルスとは?”という概念の規定より現在の Virology は始まり又次の発展へと向っている。そこで本稿も先ず簡単な歴史的回顧より始め、話の中心を表題の所へとしばつていきたい。

I. ウイルスの独立性について

今日ウイルス (Virus) という とよく知られているように Tab. 1. の如く大別して Animal virus (動物ウイルス), Insect virus (昆虫ウイルス), Plant virus (植物ウイルス), Bacterial virus (細菌性ウイルス又は bacteriophage) に別れる。この Virus の意味は“毒”を現わし、既に古くその言葉が使われている²⁾ のは表に見る如くである。然らばこれら Virus の基本的性格は何であるかと考えてみると、細胞内自己

増殖性を核としたいくつかの属性即ち濾過性、不可視性、不可培養性等が見出されて来た (Tab. 1.)。この 1892年 Iwanowski のタバコモザイクウイルス研究³⁾ に始まるといわれる近代的 Virus 研究史の一つの頂点は周知の 1935年 Stanley のタバコモザイクウイルスの化晶化⁴⁾ であろう。

更に今日 Poliovirus 粒子の結晶化⁵⁾ まで成功している現状に立つと化学的な結晶性物質と生物としての有機体の間に幾多の形而上学的論争を誘い出し、又或る人々には生物としての Virus の結晶化は当然のこととして何の不審を抱かない状態に立ち至っている。

然も眼を Virus 学以外に転ずれば 遺伝学的乃至生化学的に細胞内自己増殖性を示すものとして核酸、酵素、遺伝子等多くのものが見出される。そこでこれらのものと Virus との identification 乃至 Virus の本態は生物学上或いは医学上の観点よりすれば如何に考うべきであろうか。

これに対し Lwoff (1959)¹⁾ は極めて明確なる概念を与えた (Tab. 2.)。この表について注意すべきは彼は Virus の代表的模型として Bacterial virus (bacteriophage) を考えていることである。ただこの考え方は多くの実証された又されつつある事実より見て phage より一般に Virus へてはめて考えてみてもそう大きな誤りはないといつてよい。

例えば growth (増殖), and division (分裂) が Virus にはないというのは一見奇異に感じられるが, phage 又は未だ確証はないにせよ一般 Virus における核酸の template mechanism (鋳型化) による replication (合成) は organism としての cell division (細胞分裂) 又は細菌の特徴たる binary fission (2分裂) ではない。更に organism における multiplication (増加) は growth と division が不可分であるが, Virus の multiplication には少なくとも細胞

Table 1. Virus 研究史の概要 (Lysogeny を中心として)

Virus	{ Animal virus — Insect virus Plant virus — Bacterial virus
Virus=	“Venom” or poisonous fluid
Cornelius (A.D. 50)	“Rabies is caused by virus.”
Iwanowski (1892)	濾過性(タバコモザイクウイルス)
Beijerinck (1898)	生細胞内での増殖(ク)
Loeffler&Frosh (1898)	不可視性, 濾過性, 不可培養性 (牛口蹄疫)
Twort (1915)	細菌が不可視性粒子で溶菌(細菌性ウイルス)
d’Herelle (1917~1922)	細菌寄生体としての bacteriophage
Bail&Bordet (1925)	Lysogeny (溶原性), Lysogenization (溶原化)
Stanley (1935)	ウイルスの結晶化 (タバコモザイクウイルス)

Lysogenic Conversion by Bacterial Viruses: its Relation to Biology and Medicine. Motoichi Hatano Department of Bacteriology, Faculty of Medicine, University of Kanazawa.

Table 2. Virus の独立性
Organisms, virus, and cellular constituents (Lwoff, 1959)

	Organisms	Virus	Cellular constituents	
			Genetic material	Organelles endowed with genetic material
Type of nucleic acid	II	<u>I</u>	I	?
Multiplying as nucleic acid and produced from nucleic acid only	0	+	+	0
Growth and division	+	<u>0</u>	0	+
Presence of a Lipmann system	+	0	0	0 (+)
Infectivity	+	+	0	0

学的レベルでの growth も division も何ら考えられず、核酸という molecule レベルでの replication においては所謂細胞レベルでの binary fission は意味をもたない。これを更に補足すれば Virus における核酸の replication の過程中は如何なる時期においても Virus という 1 個の organize されたものは認めることが出来ぬ* が一般の organism は growth 及び division の如何なる時期でも 1 個の organize された organism の状態を続け得るといのが彼の重要な論点になっている。この multiplication mechanism における根本的差異は表の他のいくつかの問題（例えば核酸の type——これは D.N.A. 又は R.N.A. の何れか 1 つの type をもつ意、Lipmann system の存在——中間代謝系の存在等）と密接に関連しつつ、Virus は他の相似の生物学的対象と異なる存在であることを明白に示していると思われる。即ち Virus は Virus としての individuality (独立性) を有する対象物で、特異的細胞内自己増殖性を示すものとして認識されるべきであり、“Virus is a virus.” という答えが出てくるのである。

II. Bacteriophage—temperate phage, virulent phage 及び prophage, lysogenic bacteria について

かかる Virus の中、我々医学にとつて最も重要な animal virus に関しては幾多の輝かしい業績があるにせよ、plant virus, bacteriophage に比較すればその進歩は幾分遅かつたといえよう。それは一に Virus の特徴としての細胞内自己増殖性を意味する cytotropism (細胞嗜好性) が多くの実験動物中より好適の宿主としての細胞を見出す実験方法に極めて強い限定

* 註. この事実が Virus 増殖過程における eclipse phase (陰性期) として生物学的な Virus 増殖の特性である。

を与え、その困難さが最も大きな原因になつていたと思われる。近年目覚ましい発展と共に特に animal virus 研究の隘路を打開しつつある Tissue culture (組織培養) の登場——それは 1949 年 Enders, Robbins and Weller⁶⁾ の後にノーベル賞授賞の対象になつた Poliovirus の extraneural tissue での培養成功以来であるけれども——迄、Virus 学の理論乃至基礎は専ら bacteriophage にあつたといつてよいであろう。phage における実験方法の簡便さは animal virus 研究のモデルとして既に早くより追求され、そこに得られた知見は animal virus に対してのみならず、一般 Virus の host-parasite relationship (宿主-寄生体相関関係) 追求に欠くべからざるものとなり又現在もなお与えつつある。そこで直接医学には関連が薄いと思われるが Virus 学歴史の流れの中で忘れることの出来ないこの phage につき若干手がけて来た lysogenic conversion (溶原変換) を中心に以下述べてみたい。

bacteriophage が宿主としての細菌細胞に感染するとそこにはいくつかの変化を菌にひき起す。最もよく知られている溶菌現象は Virus 感染細胞のたどる運命の象徴として疾病との analogy において先ずとりあげられ詳しく追求されて来たが、phage の中にはこれと全く異つた影響を細菌細胞に与えるものがある。即ちこれが temperate phage (穏健ファージ) といわれるもので溶菌を常に終末点とする virulent phage (毒性ファージ) とは若干性質を異にしている⁷⁾ (Table 3.)。phage の Virus 学に与え又は今もなお与えつつある重要な知識——例えば phage の頭部中に含まれている D.N.A. のみが菌体中に injection され表面の protein coat は入らずに残り、入つた D.N.A. が特異的な replication を行いそれに再び菌体中で protein coat が合成されて加わり、更に尾部がついて我々が

よく見る精子の如き形をした成熟した infectious な phage 粒子となつて菌体を lysis して外界に release (放出) されるという如き⁹⁾——の殆んどは Delbrück, Luria, Hershey 等を中心とする virulent phage (以下 vir. p. と略)——その代表が T1 ~ T7 phage と Escherichia coli B system⁹⁾——で見出されたといつてよい。

一方この temperate phage (以下 temp. p. と略) そのものの存在も古くより知られていたが (Tab. 1. の Bail¹⁰⁾ 及び Bordet¹¹⁾, 1925), その生物学的意義についての見解は Lwoff 等の lysogenic bacteria (溶原性菌) についての近代的研究¹²⁾ がなされてからはつきりと再認識された。即ち temp. p. と vir. p. の間には Tab. 3. の如く比較的な差から絶的な差迄

Table 3.

Temperate phage (穏健, 又は溶原ファージ) と Virulent phage (毒性ファージ)

	Temp. p. ← 変異 →	Vir. p.
溶原化	: (+) 感染菌生残	(-) 感染菌死滅
溶菌	: (+), (-)	(+) だけ
高い titer	: (±)	(+)
潜伏期	: 長	> 短
大きさ	: 小	< 大
D. N. A. 量	: 少	< 多
放射線抵抗性	: 大	> 小
U. V. 不活化ファージによる殺菌作用	: (-)	(+)

いくつかの生物学的差が見出されるが、最も重要な別れめは temp. p. による lysogenization (溶原化) で、

vir. p. では殆んど常に溶菌だけで溶原化が認められぬことである。然らばこの溶原化とは如何なる現象であるか、しばらくこの問題に関連のある現象にふれてゆきたい。

先ずこれを理解するには temp. p. の life cycle¹²⁾ と vir. p. のそれを比較すれば最も明瞭であろう。Fig. 1. の如く tem. p. は被感染菌——この場合は非溶原性菌 (nonlysogenic bacteria) に相当する——の中、若干のものを必ず溶原化せしめ、菌体中の chromosome に附着して prophage¹²⁾ といわれる状態になり (かかる prophage を保有するに至つた菌を溶原性菌という), bacterial gene の如く作用しながら溶原性菌の 2 分裂と共に行動する。そして時に spontaneous inductoin (溶原性菌培養上清への phage——即ち prophage より成熟した形で——放出), 又は inducing agent (例えば紫外線の如き放射線, carcinogenic agent 等) の作用を受けて成熟 phage として free な extracellular の infectious phage を産生する。即ち

prophage → [induction] (spontaneously or inducing agent) → vegetative phase → [bacterial lysis] → infectious phage (= temp. p.) → [非溶原性菌に感染]

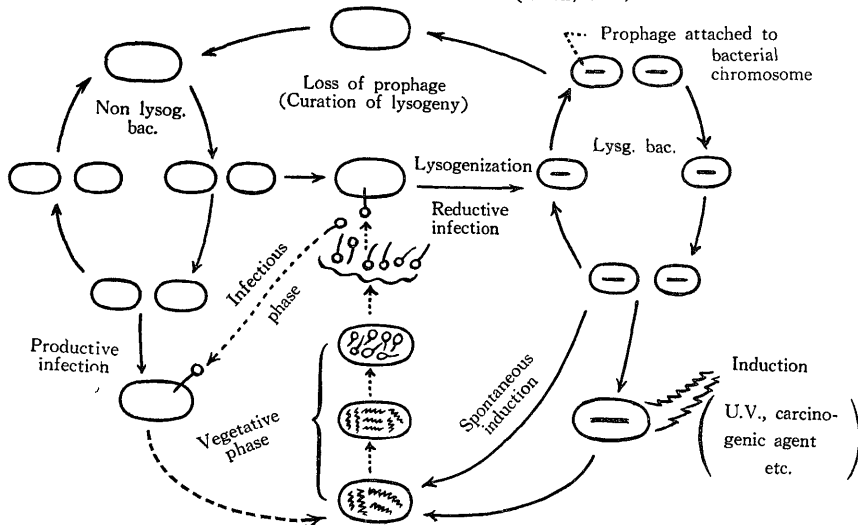
① [lysogenization] = [reductive infection] →

② [productive infection] →

prophage → [induction] vegetative phase → [bacterial lysis] → infectious phage = (temp. p.)

という過程をくりかえしている (Fig. 1.)。この中溶原化の過程をたどり得るもの (①) が若干でも存在す

Fig. 1. Temperate phage の life cycle (Lwoff, 1953)



ることが前述の如く temp. p. の特徴であるが、一方 vir. p. は菌に感染した場合 productive infection の過程のみしかとれない。必然的にその終局は bacterial lysis (溶菌) であり同じ感染性を有する vir. p. の産生である。この cycle 中で興味あるのは prophage が induction 後、起す vegetative phage 乃至 bacterial lysis の過程は同じ temp. p. が productive infection の過程で示す vegetative phase → bacterial lysis と全く同一であること、従つて prophage が induction を通り temp. p. として産生されたものは temp. p. が productive infection で産生された temp. p. と全く同一であることである。即ち出発の状態は少し異つても出来上る過程、出来たもの自体は同じである。

temp. p. 感染後何故宿主菌は ① lysogenization ② productive infection と別れるか、その理由は全部明らかではないが、感染 agent たる temp. p. 及び感染をうける宿主菌側にその決定因子が見つげられることがある。例えば古い age の菌、高い感染の multiplicity *, 比較的低温 (20~25°C)、クロランフェニコールの存在⁷⁾⁹⁾¹³⁾等は菌に lysogenic response を与えることが多いといわれている。この菌の lysogenic response の本態が何であるかは生物学的のみならず生化学的にも溶原化現象解明の鍵で甚だ興味深い但未だ謎に包まれている問題である。この溶原化率(temp. p. 感染菌の中 lysogenic response を示し溶原性となるものの割合)により temp. p. は weak, strong temp. p. —その最も弱くて完全に 0 のものが vir. p. —として種々の段階が認められ、temperate より virulent への変異現象も数多く知られているが逆の報告は至つて少ないようである⁷⁾⁹⁾¹³⁾。

然らばこの temp. p. の変化した prophage 或いはそれを菌体中に保有するに至つた溶原性菌とは何かという既述の如く断片的描写は行つて来たが Table 4. の如くまとめられる。即ち prophage は vegetative phase 又は infectious phase の phage とは明らかにいくつかの点で異つていて溶原性菌をつぶしてみても又は超薄切片に切つて電子顕微鏡的に検索してもその形態としての存在は全く認め得ない。ただその溶原性菌体内における存在が生物学的に認め得るに過ぎないのであつて、いわば菌体内構成成分の一員の如くなつていたのである。一方溶原性菌はかかる prophage の保有により特徴づけられ、その生物学的性質の表現としていくつかの特徴を示す。特に ① spontaneous

Table 4. Prophage, lysogenic bacteria の特性 prophage の特徴 (Lwoff, 1959)

	prophage	vegetative phage	infectious phage
特異的核酸	(+)	(+)	(+)
核酸の合成	(+)	(+)	0
蛋白合成	0	(+)	0
Pathogenicity } 粒子の変態 }			
感染性	0	0	(+)

1) bacterial chromosome の specific locus 又は receptor に附着, bacterial gene の如く働く。

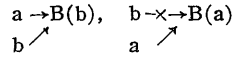
2) bacterial chromosome と共に分裂し、かつ子孫の細菌細胞にうけつがれていく。

溶原性菌 (lyogenic bacteria) の特徴

1) prophage induction → infectious phage particle の放出

spontaneously, inducing agent

2) one way immunity



吸着, 侵入(+), 増殖(-)

3) incompatibility

例外: substitution
double lysogenization
recombination

4) phenotypic mixing

5) defective lysogeny

6) phage 産生能力は遺伝的性質

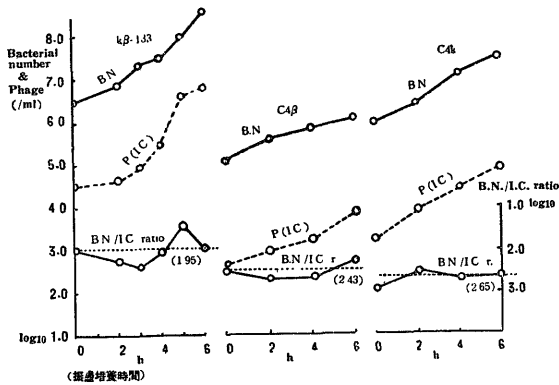
註: a, b は prophage 又は temperate phage
B (a) は prophage (a) を保有する lysogenic bacteria, → は immunity 成立を示す。

induction 又は inducing agent*による induction — infectious phage の産生放出 (例として後述の溶原性ジフテリア菌の spontaneous induction (Fig. 2.) 及び紫外線 induction (Fig. 3.) を示す), ② prophage と homologous か又はよく似ている phage に対する one way immunity (かかる phage が感染してもこの溶原性菌は溶菌しない即ち増殖しない。しかしその phage と prophage との間の cross immunity はない。Table では×印で示す), ③ phage 産生能力の遺伝等は最も極だつた性質である。又かかる溶原性という性質の中には特殊な例として phage 産生能力は極めて少ないが one way immunity は著明な ④ defective lysogenicity⁷⁾ がある。

*註. この中で紫外線の効果を最初に発見し, lysogeny の概念を近代的に明らかにし今日の lysogenic bacteria に関する研究の基礎を築いたのが Lwoff 等 (1950)¹⁴⁾ である。

* 菌1個にいくつの phage が吸着感染したかの割合をいう。

Fig. 2. 溶原性菌の spontaneous induction

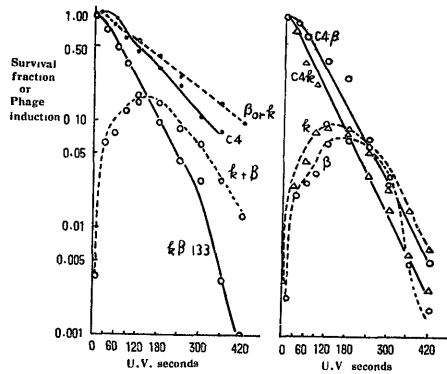


P.(I.C.) : Infective center として表わした phage 数
 B.N. : Bacterial number
 kβ-133 : double lysogenic bacteria (d.l. 菌)
 C4β, C4k : single lysogenic bacteria (s.l. 菌)

III. Temperate phage 感染による細菌の変異 —Transduction と Lysogenic conversion について

以上の中 one way immunity は溶原化現象が見つかった1925年頃より常に問題の焦点となり所謂 infection immunity (感染免疫)——感染 agent が宿主の中に存在している時だけ免疫を示すことで所謂ワクチン接種又は回復後得られる免疫とは異なるもの——と関連しつつその考え方は cellular immunity に関する見解に大きな影響を及ぼして来た²⁾。今この細菌細胞における cellular immunity はしばらくおいて, temp. p. が菌に感染して prophage 化し菌が溶原性となつて生残していく場合をよく観察すると, かかる溶原性菌の中には temp. p. 感染前とは全く異つた性状を示すものが時に見出されるに至つた。即ち temp. p. 感染を契機として生ずる bacterial mutation (細菌

Fig. 3. 溶原性菌の紫外線による induction



—: 菌の不活化曲線
 ----: phage の induction 又は不活化曲線
 kβ-133 : double lysogenic bacteria (d.l. 菌)
 C4β, C4k : single lysogenic bacteria (s.l. 菌)
 U.V. 照射法: シャーレに 5ml プイオン菌液 (対数期, 約 10⁷/ml) をいれ, 距離 50cm で手により振盪しつつ照射

変異) がある。これを表示すると Table 5. の如く今日 2 つの現象に分類される。

この transduction (形質導入¹⁵⁾) と lysogenic conversion (溶原変換¹⁶⁾) にはいくつかの相違点が認められる。これらの中特に問題なのは溶原化が必発するかしないか (逆に prophage の消失は導入乃至変換された形質の消失を来す), temp. p. が増殖又は induce された宿主菌の性質 (phage donor strain specificity) が現われるかどうか, 出現頻度の高低の差の 3 点¹⁸⁾ であろう。これらと似た現象で周知の transformation¹⁷⁾ (型転換) とは形質を支配する遺伝子としての D.N.A. の運ばれる過程において異つている。即ち前 2 者は何れも temp. p. 内に D.N.A. がくりこまれ phage という一種の生物によつて運ばれる点に

Table 5. Transductin (形質導入) と Lysogenic conversion (溶原変換)

prophage 消失 :	導入形質の変化 (-)	(+)
溶原化 :	(-) or (+)	(+)
頻度 :	低 (10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁶)	高 (溶原化率と同じ)
phage doner strain specificity :	(+)	(-)
phage :	virulent mutantでも可能	temperate phage

- 1) Common transduction
 Zinder. & Lederberg (1952)
 S. typhimurium の栄養要求性薬剤耐性
- 2) Special transduction
 Morse, Lederberg & Lederberg (1956)
 λ phage (galactose fermentation gene) の導入—heterogenote 生成

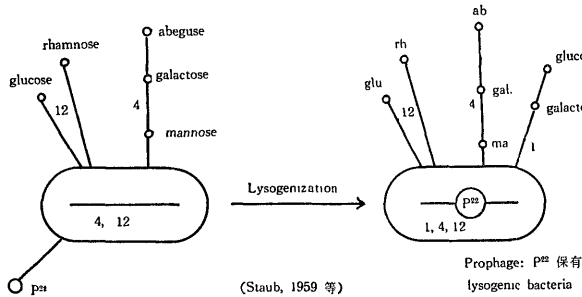
- 1) bacterial surface change in Salmonella
 phage 吸着性消失 (Burnet & Lush, 1935)
 O-antigen の変化 (Iseki & Sakai, 1953)
- 2) colonial morphology in B. megatherium
 (S→R) (Ionesco, 1953)
- 3) toxigenic conversion in C. diphtheriae
 (Freeman, 1951)

D.N.A. が直接菌に入るこの transformation とは区別出来る。従つて transduction, lysogenic conversion は transformation と異なり D.N.A.ase の影響を全くうけないが, B. anthracis の場合には phage で明らかにかかる形質が運ばれるのに D.N.A.ase で不活化される例¹⁸⁾がある。これは形質支配の D.N.A. (遺伝子) が phage の表面に近い所にあるものと想像され, かかる例は transduction と transformation の中間に位置する現象で興味深い。何れにせよ生化学的レベルでの本態はある形質支配をする遺伝子を含む D.N.A. を如何なる方法で新たなる recipient の細菌細胞に運ぶかに過ぎない。ともあれ temp. p. の内部にくりこまれた遺伝子 (D.N.A.) は prophage として新たなる菌に定着され又は phage としては prophage 化しなくとも D.N.A. のみが菌細胞に注入され運びこまれればここに生残菌は mutation を行つて異つた形質を有する細菌細胞として出現してくるわけである。

1952年 Zinder & Lederberg の発見¹⁵⁾以来, Morse 等 (1956) の大腸菌 K 12 株における λ phage (galactose fermentation gene をその内部に有する) の特殊な transduction¹⁹⁾ を始めとして今日 transduction として報告されている bacterial mutation の例

は枚与にいとまがないが, lysogenic conversion として記載されているものは Table 6. の如く現在の所比較的少ない²⁰⁻²³⁾。この中 Salmonella E 群の O 抗原の変換現象 (ϵ phage により 0-10 \rightarrow 0-15) は我が国の井関²¹⁾等に (1953) より見出され, 更に phage genetics については植竹等²⁴⁾ 我が国の学者ににより大いに発展させられつつある問題である。同じく Salmonella typhimurium の O 抗原変換に関して Staub 等²⁵⁾ は更に O 抗原構成の polysaccharide を分析し, その多糖質成分と lysogenic conversion の関係を Fig. 4. の如く明らかにした。即ちこの菌は P-22 という temperate phage による溶原化で新たに O-1 抗原が出現するが, それは O-1 抗原を構成している菌体表面の lipopolysaccharide の新たなる合成能力の獲得 (出現) として生化学的レベルで理解さるべきことが明らかになつたのである。同様のことはジフテリア菌の溶原変換 (又は毒性変換 toxigenic conversion) についても見られるのであつてこの場合には毒素蛋白合成を支配する gene の如く prophage が働くものと考えられている (Fig. 5.)。以下このジフテリア菌の lysogenic, toxigenic conversion について我々の成績も含めて論じたい*。

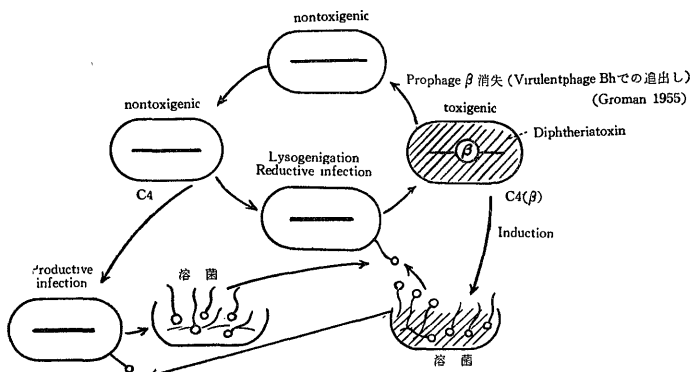
Fig. 4. S. typhimurium の O 抗原の溶原変換
O: [(1), 4, (5), 12]



IV. ジフテリア菌における lysogenic, toxigenic conversion について

今日文献上よく調べられている toxigenicity converting ability を有するジフテリア菌(以下「ジ」菌と略)の temp. p. 及びその指示菌は Table 6. の如くである²³⁾²⁸⁾⁻³⁵⁾。即ち1951年 Freeman の報告²⁵⁾がその端緒となつていくつものものが見出されているが, Freeman の報告し今日もよく用いられている β phage の形態は Fig. 6. の如く他の多くの phage と特に異なる所はない。比較的繊細な頭部と長い尾部を有する phage である。Table 6. の phage の中問題

Fig. 5. ジフテリア菌の溶原毒性変換

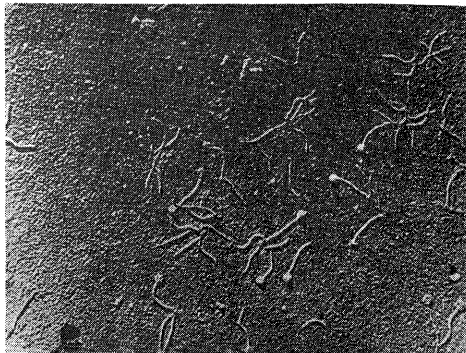


* 註. Jacob & Wollman²⁶⁾ はこれら temp. p. に F 因子, collicin 産生因子等を加えて新たに Episome という概念で総括し, [これらに起因する変異を Episome-mediated transfer として考えるべきことを提唱している。詳しくは最近日本で書かれた綜説²⁷⁾を参照されたい。

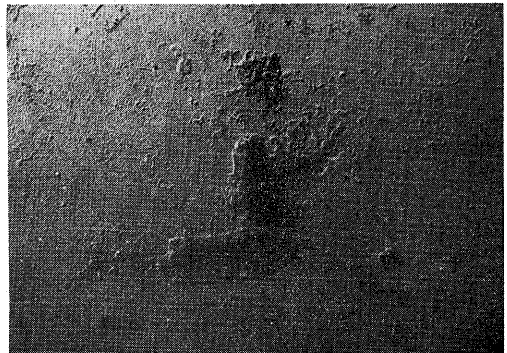
Table 6. Toxigenic, lysogenic conversion を行い得る
ジフテリア菌 temperate phage とその宿主菌の一覧

host bacteria (toxig.)	phage (tempept or virulent)	reference (proposed)
C4 (-) (444 (Freeman, 1951) 337B (Parsons et. al. 1951) 444A (Groman, 1953))	β or β_1 (t.) (B (t.) (Freeman, 1951) B_6 (t.) (Parsons et. al. 1951) 444 V/A (Groman, 1953))	Barksdale and Pappenheimer (1954)
C7 (-) (770 (Freeman, 1951) 334 (Parsons et. al. 1951))	β or β_2 (t.)	"
C4 (β) (+) (441I (Freeman, 1951) 444V (Groman, 1953))		"
C7 (β) (+)		
C4 (γ), C4 (γ'), C4 (β') (-) (+) (-)	β' (t.), γ (t.), γ' (t.) B (v.), (B (Freeman, 1951) B_6 (Parsons et. al. 1951)) Bh (v.) A (t.) (Freeman, 1951) A_6 (t.) (Parsons. 1951)	Groman (1955) " "
C4 (β), C7 (β), C4 (B) (-) (-) (-)		"
H-868(-) H-873(+), 868-R156(+). 868 R874 (+) etc.	874/873/868 etc.	Hewitt (1954)
F324(-), F326(-)	phage derived from A8782 (-) and A8888 (-). β	Parsons et. al. (1955) Groman (1956)
C8(-) C8(ϕ d)(+), C8(ϕ)(-), C4(ϕ)(+)	ϕ d(t), ϕ (t)	Barksdale (1959)
D41(-), D41(b)(+) C4(κ)(+), C4(k)(+), C4 (b)(+), C4/ κ (-)	b(t) κ (t), k(t)	Hatano (1955) Hatano, Nakamura & Kurokawa (1959)

Fig. 6. Temperate phage β の形態



Temperate phage β (32,000 \times)



Temperate phage b による (D41) 宿主菌の溶菌 (20,000 \times)

になるものを拾ってみると Hewitt と Parsons の phage がある。Hewitt の phage³¹⁾ の中特に問題になるのは H-870 菌由来の temp. p. で無毒性菌 (nontoxicogenic bacteria, 以下 n. tox. 菌と略) H868 に感染して毒素産生能を獲得せしめるが H870 phage による溶原化は見られない。これは前述の考えよりすれば lysogenic conversion よりも transduction に相当する。しかし彼は特殊な toxigenic transfer を考えたがそれよりも昨年 Barksdale の報告³²⁾ した defective lysogeny による "toxigenic conversion" (以下 tox. con. と略) と考えた方がより無難と思われる。Hewitt が溶原化せずと見たのは産生 phage の検索より判定したのであるが, prophage の存在による immunity をよく検討すれば溶原化しても infectious phage への mature, 放出が極めて少ない defective lysogeny かどうが明らかにし得たろうし, 又その方がより可能性があると思われるがその点彼の data には詳細な検討が欠けている。

もう一方の問題は Parsons³²⁾ の n. tox. 菌由来 temp. p. による tox. con. である。即ち「ジ」菌の lysogenic (以下 l. と略), tox. con. を行う temp. p. の origin は Table 9. の如くすべて「有」毒性溶原性菌 (toxigenic, lysogenic bacteria = tox. l. 菌と略) 由来であるのに反し, 彼女の temp. p. だけが n. tox. 菌由来である。すると temp. p. の中にくりこまれていくと思われる toxigenic gene は一体何処から来たかということが問題になる。「tox. l.」菌由来 (保有) temp. p. ならばこそ宿主菌で mature してそこから release する前に temp. p. 中に宿主の「毒性」を支配する gene がくりこまれて, 次に n. tox. 菌に感染しこれを l. tox. con. せしめるのは当然であるが, n. tox. 菌由来 temp. p. となるとかかる合理的な推定は出来ない。この Parsons の temp. p. は Groman³⁶⁾ により β -phage とほぼ identical と同定されたがその origin 又は phage evolution に関しては不明の儘乍ら甚だ興味深き特異な temp. p. である。

私もかかる大勢に刺戟され, l. tox. con. 可能の temp. p. が我が国にも存在し疫学にも一役買ひ又 l. tox. con. 現象追求の新たな武器となり得るのではないかと想定していくつかの流行例よりかかる temp. p. 分離を試みた³³⁾ (予研黒川正身博士と協力して)。その結果 Table 7. の如く被検菌の約半数の菌より 2 種の l. tox. con. を行う temp. p. が分離された。その中の 1 つは調べられた範囲内——host range (宿主域), one step growth curve (一段増殖実験), 熱及び紫外線抵抗性, plaque の性状, 血清学的性質, 電

子顕微鏡像等では β -phage と identical であり, もう 1 つはこれと異なる (特に host range において) が血清学的にはよく似ていて α phage と名付けられた。その疫学的事実——phage 分離菌の流行地域, 日時等に照らしてみるとある地域には時日が経過しても保有 prophage 的には同一と思われる流行株があることが判明し (例えば Table 10 の大森, 平沢の例), ジフテリア流行にもかかる phage type が考え得るのではないかと思われる。Fahey³⁷⁾, Thibaut & Frédéricq 等³⁸⁾ も「ジ」菌の typing に phage の用いることを示したが, Salmonella³⁹⁾, Staphylococcus⁴⁰⁾ においては比較的早くより実用化され, 今日も疫学的あとづけに威力を発揮しつつある phage typing は「ジ」菌でも上述の観点より更に再検討の余地があるであろう。

疫学的に考えればかかる temp. p. 分離といささか話はずれるが抗 phage 血清加培地で tox. l. 菌 (C4 (β)) の培養継代をくりかえすか, 抗 phage 抗体を有する如く免疫した家兎又はモルに tox. l. 菌 (C4 (β)) を感染させ, ある期間後生残存菌を分離するとそれは殆んど無毒性非溶原性菌 (nontoxicogenic, nonlysogenic bacteria = n. tox., n.l. 菌と略) C4 になつていたという Anderson and Cowles の報告⁴¹⁾ は又意味が深い。即ちかつて Groman⁴²⁾ が苦心の末 temp. p. β の virulent mutant Bh を C4 (β) に感染させて溶け残りの中に見出した菌が prophage β を消失していると同時に毒性を失つた即ち n. tox., n.l. 菌 C4 であつた実験より, それ迄「ジ」菌の temp. p. β 感染後の tox. con. が真の tox. l. con. か spontaneous mutant (毒性) の発現へ temp. p. β が selector として働いているか議論のあつた所を明瞭に tox. l. con. として証明した事実が再び手段は異なるが tox. l. con. として再確認されたのである。更に抗毒素を (恐らくは抗 phage 抗体も) 持つと考えられる健康保菌者からは多くの場合 n. tox. 菌が分離されることがあるのは, これを tox. l. con. と照らしあわせて考えるとかかる n. tox. 菌はかつて tox. 菌であつたと思われる。即ちかつての tox. 菌が抗 phage 抗体を有する生体中で survive し得た場合 prophage を消失せしめられ (lysogeny の curation) たことをこの Anderson 等の data は明らかに示している。更に前述の Parsons の temp. p. についても彼女の tem. p. 分離菌はかかる関係にあつたかつての tox. 菌で prophage としての temp. p. のみが或いは残存し, 毒性 gene のみが何らかの機構で segregate (解離) し得て存在するに至つたのかも知れない。

Table 7. Temperate phage 分離の試み

Area	Date of isolation	Type of strains	Toxigenicity	Number of strains isolated	Number of strains from which phages were isolated	Type of phages
					Number of strains tested	
Hamamatsu (Shizuoka)	Nov., '54	Gravis	+	19	2/2	β
		Mitis	-	3	0/3	
		Atypical	-	4	0/2	
Omori (Tokyo)	Mar., '55	Gravis	+	16	3/7	β
		Gravis	-	5	0/1	
		Mitis	+	2		
		Mitis	-	5	0/4	
		Interm.	+	3	0/1	
		Interm.	-	1		
	Feb., '56	Mitis	-	6	0/2	β
Interm.		+	5	2/2		
Interm.		-	1			
Hirasawa (Kanagawa)	Oct., '55	Gravis	+	27	4/5	κ
		Mitis	-	1		
	Feb., '56	Gravis	+	15	2/4	κ
		Gravis	-	3	0/1	
		Mitis	+	5	0/5	
Kawasaki (Kanagawa)	Feb., '56	Gravis	+	4	0/2	
		Mitis	-	6	0/2	
		Atypical	-	1	0/1	
Fuchu (Tokyo)	Mar., '56	Gravis	+	4	2/2	β
Hitachi (Ibaraki)	Mar., '56	Gravis	+	3	3/3	β or κ
Ebara Hosp.	Mar., '56	Gravis	+	4	1/4	κ
	1955-1956	Gravis	+	4	2/2	β
Mitis	+	2				
Mitis	-	2				
Total				151	21/55	

(Hatano, Nakamura and Kurokawa, 1959)

何れにせよ「ジ」菌の tox. l. con. 現象はかくして practical な疫学ともかかる観点で結びついてくことは容易に想像されるであろう。

V. Double lysogenic bacteria と毒素産生能について

かくて我々が分離し得た κ phage は n. tox. n.l. 菌 C4 に感染し β phage と同じく tox. l. con. の起し得、ここに我々は「ジ」菌の本現象に關与する1つの新しい temp. p. を追加し得たが、更にこの κ phage の特性を追求した。即ち κ phage を既に tox. l. con.

している C4(β) に更に superinfection (重感染) せしめる (又は逆に κ で tox. l. con. 化せしめた C4 (κ) に β phage superinfection をせしめる) と tox. l. 菌の prophage と superinfecting phage の間で様々な interaction を生じ、遺伝学的にも host range mutant (宿主域変異) phage 発生という興味ある現象を見る。この間の data⁴³⁾ は少しく主題の tox. l. con. より外れるので詳細は略すがかくて得られた β の宿主域変異 phage b, κ の宿主域変異 phage k は何れももとの temp. p. β 又は κ と同じく tox. l. con. を起す。ここに我々は tox. l. con. 可能の temp. p. とし

Table 8. Temperate phage β , b, κ 及び k の superinfection で得られた新しい溶原性菌

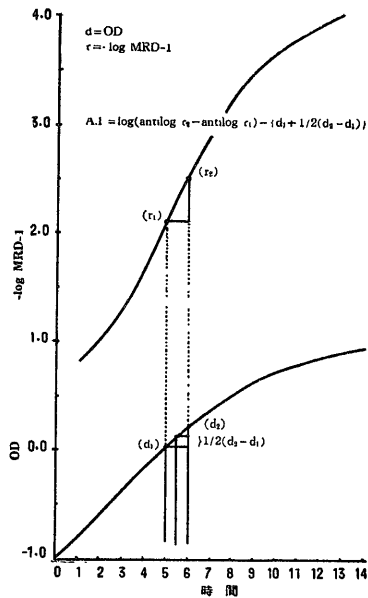
Indicator strain	Toxi-ge.	Sensitivity to phage				Lysogenicity tested against							
		β	b	κ	k	C4	C4(β)	C4(b)	C4(κ)	C4(k)	D41	C4/ β	C4/ κ
$\kappa\beta$ -22(d)	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
$\kappa\beta$ -23(s)	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
$\beta\kappa$ -52(d)	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>bκ-1092(d)</u>	⊕	-	-	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+
<u>bκ-33(d)</u>	⊕	-	-	-	-	+	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖
<u>kβ-133(d)</u>	⊕	-	-	-	-	+	⊕	⊕	⊕	-	+	+	+
kb-1261(d)	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
bk-1052(d)	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Original lyso- genic strain													
C4(β)	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
C4(b)	+	-	-	⊖	+	+	-	-	+	+	+	+	+
C4(κ)	+	+	+	-	-	+	+	⊖	-	⊖	⊖	⊖	⊖
C4(k)	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+

(Hatano and Kurokawa, 1958~1960)

て β , b, κ 及びk という4種の phage を得たのである。そこで各 temp. p. で tox. l. con. を行つて得た単一溶原性菌 (single lysogenic bacteria=以下 s.l. 菌と略) に種々の組合せで他の temp. p. を superinfection させると前述の宿主域変異 phage の発生の外に、Table 5 に示した l. 菌の incompatibility の原則の崩れでその例外の1つである重複溶原性菌 (double lysogenic bacteria)=以下 d.l. 菌と略) 即ち prophage を2つ菌体内にもつものがいくつか得られた (Table 8.)。かかる d.l. 菌の発生乃至その2つの prophage が mature する時には genetical interaction の1つとして例えば plaque type の recombinant (組換え変異種) が出現⁴³⁾してくるがこれは別に珍しいことでもなく、「ジ」菌においても Groman 等³⁰⁾は toxigenicity converting ability (t marker) の recombinant として報告し又我々の d.l. 菌においては host range の recombinant⁴³⁾として出現してくる。しかしながら甚だ興味あるのはかかる d.l. 菌はもとの s.l. 菌に異なる type (即ち heteroimmune の関係にあるといえるのであるが) の prophage が加わることにより毒素産生能力をすべて常に増強してくることである⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

従来「ジ」菌の毒素産生能力の index としては三橋等の Q⁴⁶⁾、米田等の $\Delta f/\Delta N$ ⁴⁷⁾ 等が arbitrary index として用いられた例があるが、我々はこれらを更に modify して、毒素の時間的増し分と増殖全菌数の時間的変化の比を求め—2, 3の前提条件はあるが—Activity Index=A.I. という表現方法がより合理

Fig. 7. A.I. の求め方

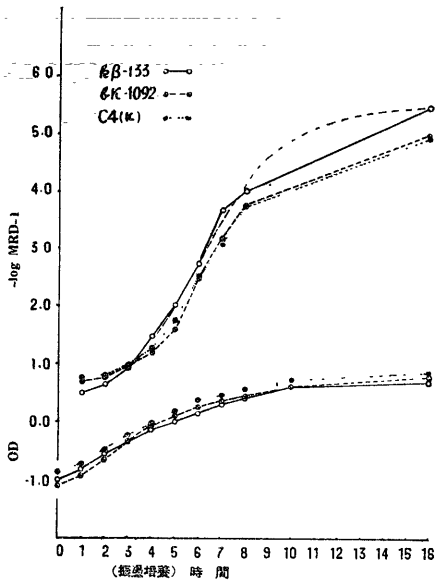


的であると考えてこれを Fig. 7. の如く定義して用いることにした。

かくて d.l. 菌 (例として k β -133 と b κ -1092) と s.l. 菌 (例として C4(κ)) の A.I. を振盪培養で比較すると Fig. 8~10 の如くなる。即ち菌増殖度を Optical Density (=O.D.) で表わし (この表わし方には我々は O.D. と全菌数との相関関係を直接関係にして求め得る如き O.D. scale の特殊な実験的変換の工

夫⁴⁹⁾が加えられている), 毒素を M.R.D./ml で表わして時間的に plot すると Fig. 8. の如くなる. これを前述の増殖度を加味した A. I. に換算すると Fig. 9. になる. 「ジ」菌毒素酸性の重要な factor である培地中の鉄量⁴⁹⁾ (添加鉄量 γ /ml で表わす) を同一条件にすれば d.l. 菌は s.l. 菌より log 0.4~1.0 即ち 2~

Fig. 8. 毒素 (M.R.D./ml) 及び菌増殖 (O.D.) 曲線



kβ-133: double lysogenic bacteria (d.l. 菌)
 kκ-1092: "
 C4κ: single lysogenic bacteria (s.l. 菌)

Fig. 9. A.I. 曲線 (Fig. 8 の例)

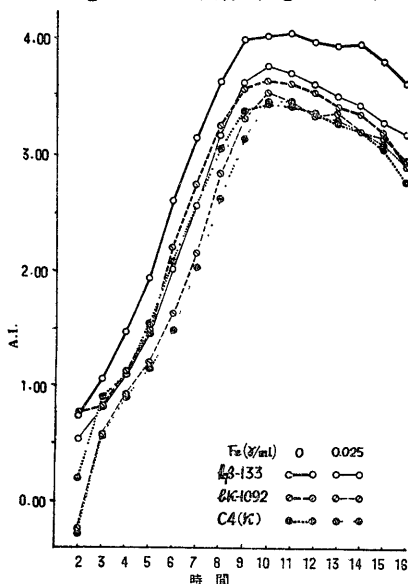
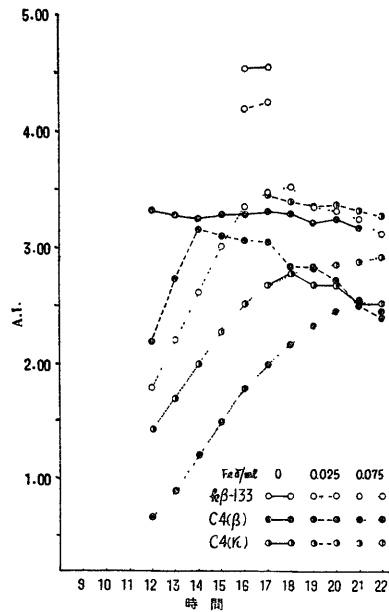


Fig. 10. A.I. 曲線 (d.l. 菌及び s.l. 菌)

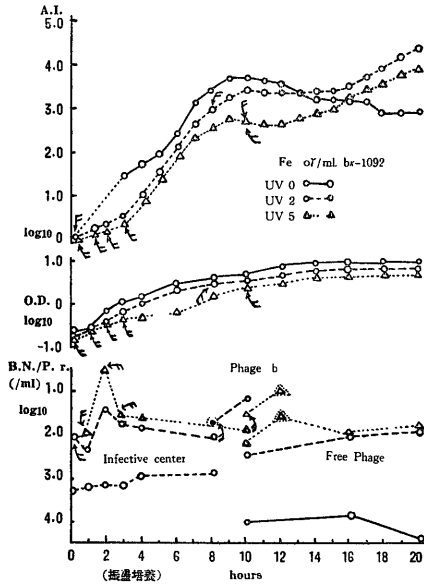


10倍高いことが判明した. 同様のことをくりかえしてみると Fig. 10. の如く添加鉄量による差は予期通り明瞭に出現して来たが, 同一鉄量下では d.l. 菌と s.l. 菌の A.I. の差も前と同じく認められた.

一方「ジ」菌毒素産性にかまるともう1つの重要な問題である bacterial lysis が toxin release と如何なる関係にあるかは tox. l. 菌においては特に phage による bacterial lysis (phage lysis) に伴つて問題になつてくる. 先人の業績⁵⁰⁾⁻⁵⁵⁾の多くは phage lysis を特に念頭においたものでなく現在未だ明瞭な結果を得ていないように思われる. 私は以前培地中の鉄濃度が s.l. 菌で toxin 産生には鋭く影響するのにも phage 産生には余り影響がないこと⁵⁶⁾及び s.l. 菌に紫外線を照射し人工的に phage lysis を増してもそれに伴う toxin の急激なる増加はなく少なくとも phage lysis の始まりと toxin release の始まりには 30~60 分の lag のあること⁵⁷⁾を見たので, 両者は直接の関連はないと考えている. しかし乍らこの問題を再びとりあげて d.l. 菌についても検討したのが Fig. 11. である.

即ち紫外線 (V.V.) を 2 及び 5 回対数増殖期の d.l. 菌に約 50 cm の距離で 120" 照射すると, Fig. 3. に示す如く 60~70% の菌は死滅するが生残菌よりは照射後一定の lag (約 2 時間) を経て prophage は induction をうけ infectious phage の産生となり, phage lysis (全菌数/phage の比で表わす) は 5~10 倍増す

Fig. 11. 紫外線 (U.V.) 照射による毒素及び phage 産生への影響



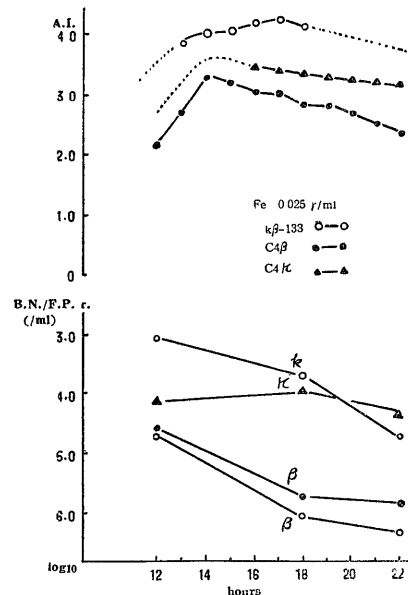
B.N./P.r.=Bacterial number/phage ratio (Phage は Infective center 又は Free phage として)
 †: 紫外線照射 (条件は Fig. 3 と同じ)

が A.I. 曲線の slope は必ずしもそれに対応しないことが判つた。所が induction されて free に extracellular に放出された phage の数 (全菌数/free phage) の上から見ると照射菌は非照射菌より遙かに高い値を示す——即ち phage lysis が相当あつたと思われる時に期を一にして照射菌の A.I. は非照射菌のそれを凌駕し出すのが認められた。尤もこの時期は非照射菌では培養後期の free phage の不活化が相当認められ増殖も殆んど終了したと思われる頃である。即ち U.V. 照射後の直接の phage lysis は toxin release を高めないのは s.l. 菌の場合と同じであつたが以後培養を長く続ける場合には phage lysis と toxin release は一見相伴つている如き結果が得られた。この培養後期の場合の解釈には dying cell (phage lysis しつつある菌に匹敵する) のみが toxin release を行うという Barksdale 等の見解³³⁾と培地中の鉄が phage lysis による cell debris に吸着され或いは U.V. 照射残存菌の緩徐ながら増殖による消費により、増殖し続ける生菌の毒素産生に至適量となつたが故とする 2 つの可能性がある。cell debris への鉄の吸着の可能性は「ジ」菌の鉄結合の速かなことを実証した米田等の data⁵⁸⁾ からも推定されるが我々は現在未だその証明を得ていない。よつてこの解釈は何れとも結着しかねるが「ジ」菌毒素産生機構の生物学的本態が明らかに

なればこれは自ら明らかになると思われる。

phage lysis の toxin release 相関関係については明瞭な結果が得られなかつたが、d.l. 菌についてのいくつかの実験の summary を一覧表にしてみると Table 9. の如くなり、同一実験条件 (糖と鉄量) 下では 1~2 の例外を除き何れの d.l. 菌も s.l. 菌より高い A.I. を示すことがよく判る。これらの中特に再現性及び増強度の高いものは k β -133 菌であるが、本菌は他の d.l. 菌と異なり構成 prophage に関して甚だ不安定で parent の s.l. 菌を常に 10~20% segregate して出すという特性を示した。この高い segregation (解離) が果して何を意味するか——特に毒素産生能と関連して——不明であるが、本菌を含めて d.l. 菌は s.l. 菌より phage lysis が約 5~10 倍高い (Fig. 2 の B.N. (全菌数)/I.C. (phage 数) 比, Fig. 3. の U.V. 照射による Induction rate の比較でもそれは明瞭である)。又 1 例を見ると Fig. 12. である。かかる d.l. 菌も含めて「ジ」菌では polylysogenic bacteria は s.l. 菌より phage lysis が高いことは Groman⁵⁹⁾ 等も既に認めているが我々の β - κ system の d.l. 菌にも常に証明された。即ちここにも phage lysis と toxin release の相関が直線的に証明されれば d.l. 菌が s.l. 菌より毒素産生能が高い理由も簡単に説明出来る所以

Fig. 12. 毒素産生能力 (A.I.) と phage lysis (B.N./F.P.) との関係



B.N.: Bacterial number
 F.P.: Free phage
 r.: ratio

Table 9. 測定 A. I. max. の総括

Exp. No.	Remarks		C4(β)	C4(κ)	C4(b)	C4(k)	kβ-133	bκ-1092	bκ-33	bκ-1052	kb-1261
	Mal(%)	Fe(γ/ml)									
1	1.5	0.025	3.072								
	"	"	3.424								
2	"	"	3.389				3.994				
3	"	"			3.455	3.693				4.125	4.115
4	"	0	3.316(3.229)	2.769			4.247				
	"	0.025	3.460	3.445			4.244				
	"	0.075	2.531	2.899			3.509				
5	"	0				3.409		3.343		4.124	
	"	0.025				2.879		3.317		4.254	
	"	0.075				2.436		/		3.695	
6	"	0			3.487						3.879
	"	0.025			3.409						3.762
	"	0.075			0.905(0.890)						1.652
7	"	0		3.432			4.042	3.611			
	"	0.025		3.443			3.746(3.955)	3.520			
8	1.5(UV0)	0						3.681			
	"(UV1)	"						4.509(4.171)			
	"(UV3)	"						3.817			
	"(UV5)	"						4.140			
9	"(UV0)			3.311			3.928(3.913)				
	"(UV1)			3.233			4.408				
10	3.0	0		3.722					3.535		
	"	0.025		/					/		
	1.5	0		3.525					3.913		
	"	0.025		4.191					/		

が存在している。そしてその可能性も全くないわけではないが、かくの如く簡単に増強の機構を割り切るには toxin release の機構が明らかでない現在では未だ早計で他の可能性——d.l. 化により鉄至適域値に変化を来たしたかもしれないし、又 genetical な本質的変化が加わつたのかしれない——も慎重に検討さるべきであると思う。

何れにせよ我々は d.l. 菌は s.l. 菌より毒素産生能

Table 10.

1 菌体細胞あたりの産生毒素分子数の計算 (1時間あたり)

1) 毒素分子数/MRD

$$= 6 \times 10^{23} \times 4.6 \text{ (又は } 3.2) \times 10^{-1} / 7.2 \times 10^{10} \times 1.6 \times 10^{-1} \times 10^5 = 2.4 \text{ (又は } 1.7) \times 10^8 \approx 2 \times 10^8$$

但し

ジフテリア毒素の分子量=72,000

" の窒素含有量=16%

mgN/Lf = 0.00046 (又は 0.00032)

MRD/Lf = 10⁵

とする

2) log(菌数)=8.861+1.150 O.D.

(日本細菌学会関東支部総会, 1959, 11, 発表)

例 (実験 No. 7 より, Fe 不添加の場合)

時間	菌 株		
	C4 (κ)	k3-133	bκ-1092
1-2	0.4	1.5	1.6
3-4	3.7	8.2	3.7
5-6	34.	111.	41.
7-8	347.	891.	466.
9-10	446.	1,790.	705.
11-12	507.	2,270.	863.
13-14	499.	2,780.	776.
15-16	453.	2,300.	422.
17-18		1,740.	218.
19-20		953.	219.

の増強を認めたが試みに kβ-133 (d.l. 菌), bκ-1092 (d.l. 菌) と C4 (κ) (s.l. 菌) の産生毒素分子数/(1菌体細胞の1時間当たり)を計算してみると Table 10 になる。前提として我々の O.D. と全菌数の相関関係

式⁴⁶⁾も含めて周知の実験的値を用いたが、これから見ても d.l. 菌は s.l. 菌より産生毒素分子数は遙かに多く、かつ d.l. 菌相互間にもその増強度に差があることがよく判るであろう。

かくて「ジ」菌の lysogenic conversion に関しては未だ追求さるべき多くの事が残っているが、以上得られて来た 諸々の 事實は「ジ」菌の毒素産生 genese の生化学的的追求に又一方に疫学にも関連して幾多の示唆を与えるものといえよう。

VI 結 び

temperate phage 感染菌の起す 諸々の 変化を中心に、例としてジフテリア菌の lysogenic conversion をあげて以上述べ来たつた現象は一般生物学的乃至医学にとって如何なる意味を有するであろうか。この問題に関する考察を次に 2, 3 行つてみたい。

前述の如く temp. p. は感染菌の生残したものに一方には mutation, 一方には cellular immunity という 2 つの大きな効果を及ぼす。勿論 prophage の確立—lysogeny の成立は temp. p. 感染菌中数%しか見られぬ現象で大部分即ち 80~90%の菌は vir. p. 感染の場合と同じく lysis へとその運命をたどる。しかし数%でもかかる lysogeny (溶原性) の成立という異常な response を示す菌があるということは他の一般 Virus 感染細胞では如何であろうか。

ここに Virus 学の 1 つの重要問題である Virus の latency (潜伏) 又は masked Virus (隠匿 Virus) 又はその直接医学への反映である inapparent infection (不顕性感染) 又は latent infection (潜伏感染) が重要な連関をもつて考えられる。即ち infectious virus 粒子の検出或いは pathological symptom なくも特異抗体の検出, related virus 感染への interference (干渉) 又は resistance (抵抗性), そして全く at random に infectious virus 粒子の分離等は 何れも 何らかの形で宿主細胞に masked virus の存在を疑わしめる。そのよき例として Table 11. の如きものが考えられる⁶⁰⁾。これらは何れも古くよりその宿主細胞内における細胞との共存の機構が謎とされ、追求されて来たものが多い。

この中で現在医学にとり重要な課題の 1 つである癌乃至 Tumor virus への analogy は Lwoff⁴⁷⁾を初めとして既に 2, 3 の人々⁷⁶¹⁾⁶²⁾により提唱されている甚だ興味深き問題である*。即ち prophage-lysogeny

*特に最近の Rubin⁶²⁾は全く腫瘍細胞を溶原性菌との analogy で Rous sarcoma virus と宿主細胞の関係を論じている。

Table 11. Latent or persistent infection
の考えられるもの

- (1) Lysogenic bacteria
- (2) Psittacosis
- (3) Herpes simplex
- (4) Influenza
Shope (1943) ... swine influenza
lungworm ← → earthworm
(豚の肺) (Virus)
- (6) Lymphocytic choriomeningitis
- (7) Enterovirus (Coxsackie, Echo)
- (8) Adenovirus ?
- (9) Tumor virus

の考え方よりすれば、癌腫瘍細胞とは self-replicating center として遺伝子と Virus の 2 つ (或いはこの 2 つは菌の場合の如く同一かもしれない) を有する lysogenic cell であるということになる。その 2, 3 の類似性を求めれば

- 1) 動物 (兎) の腫瘍 Virus である fibroma virus 感染回復兎は同じく腫瘍 Virus である myxoma virus の中和抗体を持たぬのに myxoma virus 感染を防ぐこと⁶³⁾が知られている。この 2 つの Virus は有名な 1935年 Berry-Dedrick の transformation 実験⁶⁴⁾ (fibroma より myxoma への転換) に示される如く極めて相似であつて、上記の感染への interference 乃至 immunity は溶原性菌における one way immunity の如き cellular immunity そのものと等しいと思われる。
- 2) 溶原性菌の inducing agent は carcinogenic agent 或いは多くは放射線である。即ちこれは腫瘍細胞の heredity—自己増殖性乃至永続性を支配している遺伝子は prophage と甚だよく似た状態の核酸であることを示すに外ならない。

即ち speculative に考えれば exogenous な Tumor virus は宿主細胞に感染すると溶原性菌の prophage の如く宿主細胞の chromosome に附着し exogenous な性質を失い宿主細胞には non-antigenic な宿主細胞構成の一部の如くなる。かかる状態の時は active Virus 粒子は甚だ検出し難く masked virus の状態である。そして正常の時は normal organism 全体の control をうけているが特殊な条件の時—例えば carcinogenic agent が加わると溶原性菌の prophage が vegetative phase に入ると同様に動き出して遺伝子をして核酸の abnormal な replication へとかりたて細胞分裂を無限化ならしめて腫瘍細胞の発生となる。即ちこの potentially malignant cell ではその malignancy の始まり即ち neoplastic agent 発生の始

まりが prophage より phage 発生への始まりに基だよく似た現象といえるであろう。

観点を更にかえると prophage-lysogeny の存在は一般に一種の生物としての bacteriophage の origin に関する興味深い問題を提出している。よく知られている如く phage は下水、尿等より容易に分離されるがそれは溶原性を見方よりすれば溶原性菌が spontaneously に放出した phage を我々は拾っているに過ぎない。然らば溶原性菌は何時如何にして temp. p. の感染をうけて成立したかとなるとこれは答うるに甚だ難しい問題で卵と鶏のどちらが先かの論になる。かくて逆に菌体細胞の chromosome が何らの変化をうけて prophage 化したのかもしれないという考え⁶⁵⁾も生れてくる。これら phage の origin と prophage-lysogeny との相関はその歴史を詳しくひもとけば幾多の興味ある論を見出し得るが、生物としての phage の origin は更に生化学的な蛋白質合成の理論から生れる生命の起源とは又異つた生物学的に興味深き点を与えてくれている。

以上 temperate phage 感染の菌に生ずる変化を prophage-lysogeny を通し、bacterial mutation 及び cellular immunity 更にその一般宿主細胞に関係のある問題を少し論じたが、対象としての Virus は Lwoff のいう如くあく迄も 1 個の独立した対象物として認識さるべきものであり、その研究は医学のみならず多くの分野に興味ある現象を提示しつつ、生命現象の一端をうかがわしめるといつてよいであろう。

終りに御校閲を頂いた西田教授に厚く感謝し、併せて図表等作製に協力の労を惜しまなかつた教室の山岸高由助手にも謝意を表します。

文 献

- 1) Lwoff, A. : The Viruses, Biochemical, Biological & Biophysical Properties., edited by Burnet, F. M. & Stanley, W. M., Vol. 2, p. 187, New York & London, Academic Press, 1959.
- 2) Lwoff, A. : Bact. Rev., 17, 269, (1953).
- 3) Iwanowski, D. : St. Petersburg Acad. Imp. Sci. Bull., 35, 67, (1892), cited from (1).
- 4) Stanley, W. M. : Science, 81, 644, (1935).
- 5) Steere, R. L. & Schaffer, F. L. : Biochim. et Biophys. Acta, 28, 241, (1958).
- 6) Enders, J. F., Weller, T. H. & Robbins, F. C. : Science, 109, 85, (1949).
- 7) Jacob, F. & Wollman, E. L. : The Viruses, Biochemical, Biological, & Biophysical Properties., edited by Burnet, F. M. & Stanley, W. M., Vol. 2, p. 319, New York & London, Academic Press, 1959.
- 8) Hershey, A. D. & Chase, M. : J. Gen. Physiol., 36, 39, (1952).
- 9) Adams, M. H. : Bacteriophages, p. 12 & p. 371, New York & London, Interscience Publishers, Inc., 1959.
- 10) Bail, O. : Med. Klin. Munch., 21, 127, (1925).
- 11) Bordet, J. : Ann. inst. Pasteur, 39, 717, (1925).
- 12) Lwoff, A. & Gutman, A. : Ann. inst. Pasteur, 78, 711, (1950).
- 13) Bertani, G. : Advances in Virus Research, edited by Smith, K. M. & Lauffer, M. A., Vol. 5, p. 151, New York & London, Academic Press, 1958.
- 14) Lwoff, A., Siminovitch, L. & Kjeldgaard, N. : Ann. inst. Pasteur, 79, 815, (1950).
- 15) Zinder, N. D. & Lederberg, J. : J. Bact., 64, 679, (1952).
- 16) Lederberg, J. : J. Cell. & Comp. Physiol., 45, suppl. 2, 75, (1955).
- 17) Avery, O. T., MacLeod, C. M. & McCarty, M. : J. Exp. Med., 79, 137, (1944).
- 18) Brown, E. R., Cherry, W. B., Moody, M. D. & Gordon, M. A. : J. Bact., 69, 590, (1955).
- 19) Morse, M. L., Lederberg, E. M. & Lederberg, J. : Genetics, 41, 142, & 758, (1958).
- 20) Burnet, F. M. & Lush, D. : Australian J. Exp. Biol. Med. Sci., 14, 27, (1935).
- 21) Iseki, S. & Sakai, T. : Proc. Jap. Acad., 29, 121, (1953).
- 22) Ionesco, H. : Compt. rend. Acad. Sci., 237, 1794, (1953).
- 23) Freeman, V. J. : J. Bact., 61, 675, (1951).
- 24) Uetake, H., Nakagawa, T. & Akiba, T. : J. Bact., 69, 571, (1955).
- 25) Staub, A. M., Tinelli, R., Luderitz, O. & Westphal, O. : Ann. inst. Pasteur, 96, 303, (1959).
- 26) Jacob, F. & Wollman, E. L. : Compt. rend. Acad. Sci., 247, 154, (1958).
- 27) 渡辺 力 : 医学のあゆみ, 35, 364, 1960.
- 28) Parsons, E. I. & Frobisher, M. Jr. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 78, 746, (1951).
- 29) Barksdale, L. & Pappenheimer, A. M. Jr. : J. Bact., 67, 220, (1954).
- 30) Groman, N. B. & Eaton, M. : J. Bact., 70, 637, (1955).
- 31) Hewitt, L. F. : J. gen. Microbiol., 11, 272, (1954).
- 32) Parsons, E. I. : Proc. Soc.

- Exp. Biol. & Med., 90, 91, (1955). 33) **Barksdale, L.** : Bact. Rev., 23, 202, (1959).
- 34) 波多野基一 : 日細誌, 10, 475, (1955).
- 35) **Hatano, M., Nakamura, K. & Kurokawa, M.** : Jap. J. Microbiol., 3, 301, (1959).
- 36) **Groman, N. B.** : Virology, 2, 843, (1956).
- 37) **Fahey, J. E.** : Can. Pub. Health J., 43, 167, (1952), cited from (9). 38) **Thibaut, J. & Frédéricq, P.** : Compt.rend. soc. biol., 150, 1039, (1956). 39) **Craigie, J. & Yen, C. H.** : Can. Pub. Health J., 29, 448 & 484, (1938), cited from (9). 40) **Fisk, R. T.** : J. inf. Dis., 71, 153 & 161, (1942).
- 41) **Anderson, P. S. & Cowles, P. S.** : J. Bact., 76, 272, (1958). 42) **Groman, N. B.** : J. Bact., 69, 9, (1955). 43) **Hatano, M. & Kurokawa, M.** : J. Bact., 80, 154, (1960). 44) 波多野基一 : 日新医学, 45, 674, (1958). 45) 波多野基一・黒川正身 : 第7回細菌毒素シンポジウム記録 (1960, 5), 第33回日本細菌学会総会記録 (1960, 7). 46) **Mitsuhashi, S., Kurokawa, M. & Kojima, Y.** : Jap. J. Exp. Med., 21, 25, (1951).
- 47) 米田正彦 : 日新医学, 45, 727, (1958).
- 48) 波多野基一・柏木 登・斎藤建夫・黒川正身 : 第14回日本細菌学会関東支部総会記録 (1951, 11).
- 49) **Pappenheimer, A. M. Jr. & Johnson, S.** : Brit. J. Exp. Path., 17, 335, (1936). 50) **Eisler, M.** : Z. Immunitätforsch., 56, 209, (1928). 51) **Prigge, R.** : Z. Immunitätforsch., 77, 421, (1932). 52) **Raynaud, M.** : Ann. inst. Pasteur, 87, 599, (1954).
- 53) **Nishida, S.** : Jap. J. Med. Sci. & Biol., 7, 453 & 495, (1954). 54) **Nishida, S., Ishida, M. & Tagami, M.** : Jap. J. Med. Sci. & Biol., 10, 221, (1957). 55) **Nishida, S., Ishida, M. & Murakami, M.** : Jap. J. Med. Sci. & Biol., 10, 229, (1957). 56) **Hatano, M.** : J. Bact., 71, 121, (1956). 57) 波多野基一 : 日新医学, 44, 451, (1957).
- 58) **Yoneda, M. & Ishihara, H.** : Biken's J., 3, 11, (1960). 59) **Groman, N. B., Eaton, M. & Booher, Z. K.** : J. Bact., 75, 320, (1958). 60) **Hirst, G. K.** : Viral & Rickettsial Infections of Man, edited by Rivers, T. M. & Horsfall, F. L. Jr., p. 131, Philadelphia & Montreal, J. B. Lippincott, Comp., 1959.
- 61) **Huebner, R. J.** : Perspectives in Virology, edited by Pollard, M., p. 121, New York, John Wiley & Sons Inc., 1959. 62) **Rubin, H.** : Virus Growth & Variation, edited by Isaacs, A. & Lacey, B. W., p. 171, London, Cambridge University Press, 1959. 63) **Shope, R. E.** : Viruses, edited by Delbrück, M., p. 79, Pasadena, Calif., California Institute of Technology, 1950.
- 64) **Berry, G. P. & Dedrick, H. M.** : J. Bact., 50, (1936). 65) **Moriyama, H.** : The Nature of Viruses & The Origin of Life, p. 129, Kamakura, Japan, Shonan Hygiene Institute, 1955.