

# 癌 病 毒

〔日〕高野利也 著

60.23

科 学 出 版 社

## 内 容 简 介

本书简明地介绍了癌病毒的基本知识和新进展,特别是系统地、简明扼要地写出了癌病毒研究的历史和现状。共分四章:1.癌病毒与致癌的生物学;2.DNA 癌病毒与 RNA 癌病毒及致癌病毒的分子生物学;3.探索人癌病毒;4.机体与癌病毒的斗争。

本书可供从事肿瘤学、细胞学、病毒学、免疫学和遗传学工作的科研人员、大专院校医学系和生物系师生以及临床医务工作者参考。

高野利也

がんウイルス

講談社サイエンスライク 1977

## 癌 病 毒

〔日〕高野利也 著

孙敬直 译

苏兴仁 王敏伟 校

责任编辑 王惠君

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

\*

1984年7月第 一 版 开本:787×1092 1/32

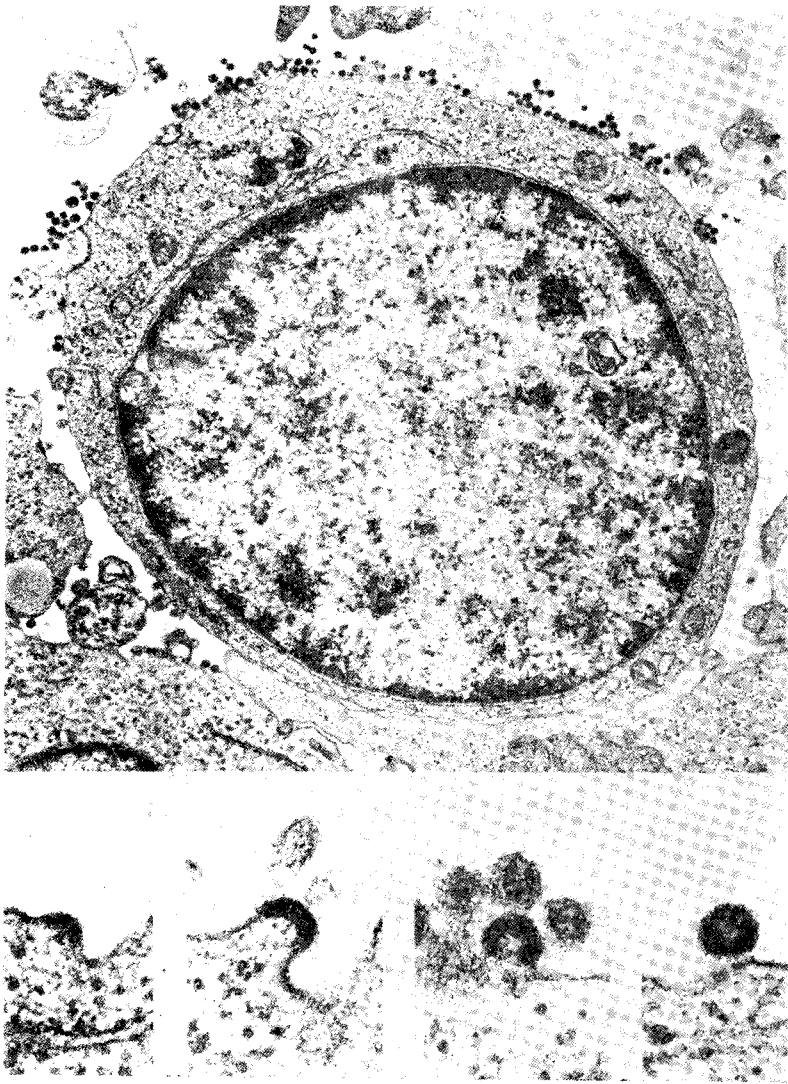
1984年7月第一次印刷 印张:4 1/2 插页:1

印数:0001—8,300 字数:97,000

统一书号:13031·2612

本社书号:3594·13—9

定价: 0.78 元

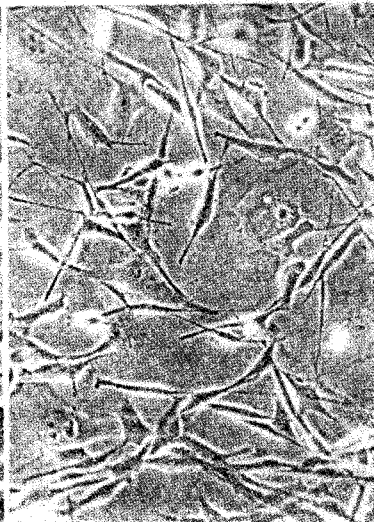
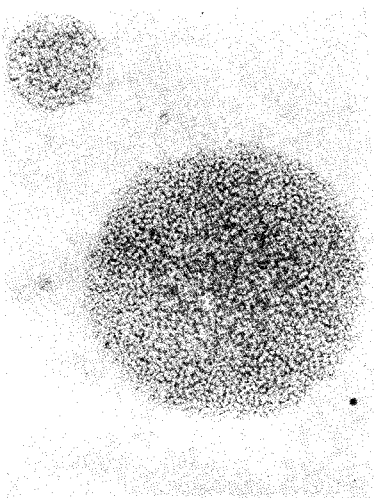
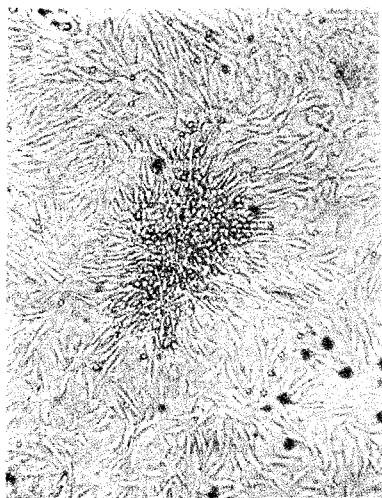


照片 I

蝮蛇(美国产的一种毒蛇)的C型病毒在培养细胞中增殖的电子显微镜图像<sup>[14]</sup>。下面4张小型照片表示同一病毒从细胞表面发芽的过程(由美国福莱研究所提供,10,300倍)。

照片 II

照片 III



照片 IV

照片 II 由小鼠 Moloney 肉瘤病毒感染地鼠培养细胞形成的病灶(约 100 倍)。

照片 III 由 Moloney 肉瘤病毒感染 Balb/c3T3 细胞株后,在 0.5% 的琼脂中培养的图像。从一个转化细胞开始反复进行细胞分裂后聚集成为球形团块。在左上方看到的一个微小而发光的未转化细胞,因琼脂使增殖受抑制(约 30 倍)。

照片 IV 左面是培养中的 Balb/c3T3 细胞株(转化前)相差显微镜图像,右面是通过 Kirsten 肉瘤病毒转化的细胞株相差显微镜图像(约 200 倍)。

## 序 言

顾名思义,所谓癌病毒就是在人体和动物体内引起癌的病毒。关于癌的病因究竟是病毒,是化学物质,还是机械性刺激的问题,大约二十年前曾有过一场大争论,现在知道上述几种看法都是正确的。但关于这些诱因同癌变的关系,目前比争论当时有多大进展呢?癌的研究过去主要由病理学家进行,但随着癌病毒的发现,癌细胞膜的性质和其他生物化学研究的进展,病毒学、细胞生物学、生物化学、免疫学和分子遗传学等已经成为交叉的、最重要的边缘学科。而且在各种实验条件下,把癌病毒感染在玻璃器皿中培养的动物细胞,使试管中的正常细胞变成癌细胞的致癌实验也成为可能了。

在过去不到二十年的时间里,以细菌和噬菌体为中心的分子遗传学有了惊人的发展,不但奠定了现代生物学的理论基础,而且甚至迫近能够把基因复制和重组这种生物学上最重要的反应过程解释清楚。作为大肠杆菌的遗传物质——脱氧核糖核酸(DNA)的分子量是  $2.4 \times 10^9$ , 人的一个细胞大约含有它的 1,000 倍 DNA。可以推断大肠杆菌的 DNA 中约有 3,000 个基因,如果按此推算,人的一个细胞应该含有大约  $10^6$  个以上的基因。癌细胞就是这种复杂的动物细胞发生异常化而形成的。

简而言之,所谓癌细胞就是“在不允许增殖的部位上、在不允许增殖的时候疯狂地增殖的细胞”。以细菌之类的单细胞生物来说,只要环境条件允许便一味增殖,但其增殖并不由细胞本身调节。与此相反,动物细胞的增殖可以说不仅比单

• i •

细胞生物的增殖复杂得多，而且还具有在细胞相互间进行增殖调节这种决定性的差别。果真通过癌病毒的研究和阐明致癌机制就能创造出一个探索动物细胞固有问题的新生物学时代吗？J. Watson 在他撰写的著名教科书——《基因的分子生物学》——中说：“然而消除那种悲观论点的令人乐观的研究出现了，这就是用病毒诱发肿瘤”。著者在本书中避免系统的阐述，只想谈谈病毒的新细胞生物学的基础知识。

要最终弄清楚肿瘤病毒的感染同致癌的因果关系直到获得最后解决，可能需要漫长的岁月和积累大量卓有成就的研究。那么癌病毒的研究对人类和癌作斗争具有什么意义呢？在目前癌的研究只不过达到初步阶段的情况下，如果现在就对癌的研究结果加以推论或对它们进行评论也许会带来相当的危险。在理解这一意义的基础上，著者在本书后半部试述了病毒致癌研究的重大意义和将来的发展前景，不过这些看法必须最终以科学的正确性来验证。抱着急于求成的心情过高地期待癌的研究，对日本的科学，尤其对整个社会迫切要求的癌病毒生物学研究的发展很可能招致重大错误。著者提出的看法决非预言癌的研究会出现一个美好的未来，而是要向阐明致癌机制的道路上踏实地迈出第一步，也就是试图指出癌的研究要朝什么方向发展，并且在现阶段应向何处进展才能真正达到预期的目的。

1975 年度的诺贝尔医学和生理学奖金奖给了 Dulbecco, Temin 和 Baltimore 三人，这是继 1966 年因发现病毒授予 Rous 奖金以来在癌研究方面的第二次获奖。关于他们的具体研究成果将在正文中阐述。简单地说可以归纳以下两点：（一）阐明了细胞癌化是由于癌病毒的基因组整合入人的细胞染色体 DNA 内引起的；（二）借助试管中的实验进行病毒致癌研究为这项研究发展到直接利用生物化学和分子生物

学方法的水平打下了很好的基础。著者希望广大的青年读者能以本书为入门,参加病毒致癌的研究,能给今后的研究工作带来显著的进展,并且确信才能卓越的读者一定不负所望。

在着手本书的撰稿工作时,著者曾蒙渡边格教授、斎藤和久教授、癌中心研究所杉村隆所长给以宝贵的指教,又承许多同行概允引用图表和欣然提供照相底板,在此深表谢意。此外,在组织文稿和撰写方法上受到朝日报社帆足养右先生启发颇多。最后,本书如无讲谈社高畠雅映和早濑弥生两位先生以及该社研究室椎名博子女士的协助是无法问世的。

高野利也

1976年1月

# 目次

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| <b>第一章 癌病毒和致癌的生物学</b> .....         | 1  |
| 1.1 什么是癌? .....                     | 1  |
| 1.1.1 癌细胞的特性——异常增殖和亲和性 .....        | 1  |
| 1.1.2 肿瘤化是遗传性变化 .....               | 2  |
| 1.2 肿瘤诱发因子及其作用 .....                | 3  |
| 1.2.1 诱发肿瘤的各种因子 .....               | 3  |
| 1.2.2 肿瘤诱发因子的三种作用 .....             | 3  |
| 1.3 肿瘤病毒的发现 .....                   | 6  |
| 1.3.1 RNA 肿瘤病毒 .....                | 6  |
| 1.3.2 DNA 肿瘤病毒 .....                | 13 |
| 1.4 能使培养细胞癌化吗? .....                | 20 |
| 1.4.1 培养细胞的成功 .....                 | 20 |
| 1.4.2 正常细胞的株化 .....                 | 23 |
| 1.4.3 培养细胞的密度和细胞恶性度 .....           | 25 |
| 1.4.4 细胞在试管内的癌化——病灶的形成 .....        | 27 |
| 1.4.5 转化和靶细胞、宿主域 .....              | 31 |
| 1.5 细胞转化时是怎样变化的 .....               | 33 |
| 1.5.1 细胞膜的变化 .....                  | 34 |
| 1.5.2 增殖性的变化 .....                  | 37 |
| <b>第二章 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒</b> ..... | 39 |
| 2.1 DNA 肿瘤病毒生物学 .....               | 39 |
| 2.1.1 DNA 肿瘤病毒的一般性状 .....           | 39 |
| 2.1.2 DNA 肿瘤病毒的 mRNA 的合成 .....      | 40 |
| 2.1.3 SV40 mRNA 的程序化 .....          | 43 |

|            |                              |     |
|------------|------------------------------|-----|
| 2.1.4      | 由 DNA 肿瘤病毒基因组控制的蛋白质 .....    | 46  |
| 2.1.5      | SV40 和多瘤病毒的 A 基因蛋白质的功能 ..... | 49  |
| 2.1.6      | 由 DNA 肿瘤病毒引起的转化 .....        | 52  |
| 2.1.7      | DNA 肿瘤病毒基因组向宿主染色体内的整合...     | 56  |
| 2.2        | RNA 肿瘤病毒生物学 .....            | 61  |
| 2.2.1      | RNA 肿瘤病毒的一般性状 .....          | 61  |
| 2.2.2      | RNA 肿瘤病毒的 RNA 基因组 .....      | 63  |
| 2.2.3      | 鸟类和小鼠的 C 型病毒,白血病毒和肉瘤病毒 ..... | 68  |
| 2.2.4      | 逆转录酶和潜伏病毒 .....              | 72  |
| 2.2.5      | C 型病毒的病毒 RNA 和蛋白质的合成 .....   | 78  |
| 2.2.6      | RNA 肿瘤病毒的感染和遗传的传递 .....      | 83  |
| 2.2.7      | 内生性 RNA 肿瘤病毒 .....           | 86  |
| 2.3        | 肿瘤病毒致癌假说 .....               | 87  |
| <b>第三章</b> | <b>探索人癌病毒</b> .....          | 92  |
| 3.1        | 研究人癌病毒的困难 .....              | 92  |
| 3.1.1      | 探索病原体时的三个原则 .....            | 92  |
| 3.1.2      | 不能用人体做致癌实验 .....             | 93  |
| 3.1.3      | 从事人癌病毒研究工作的危险性 .....         | 96  |
| 3.2        | 疱疹病毒群和淋巴瘤 .....              | 98  |
| 3.3        | 疱疹病毒和宫颈癌 .....               | 99  |
| 3.4        | 灵长类和人的 RNA 肿瘤病毒 .....        | 100 |
| 3.5        | 其他癌病毒和人肿瘤的关系 .....           | 102 |
| <b>第四章</b> | <b>癌病毒同机体的斗争</b> .....       | 104 |
| 4.1        | 癌和免疫 .....                   | 104 |
| 4.1.1      | 由癌病毒引起的细胞表面的变化 .....         | 104 |
| 4.1.2      | 动物间的癌细胞移植实验 .....            | 105 |
| 4.1.3      | 存在肿瘤特异性移植抗原吗? .....          | 108 |
| 4.1.4      | 免疫对致癌的抑制作用 .....             | 109 |
| 4.1.5      | 能用免疫方法来预防和治疗癌吗? .....        | 111 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 4.1.6 C型病毒和自身免疫病 ..... | 113 |
| 4.2 机体对诱发肿瘤的防御机制 ..... | 114 |
| 参考文献 .....             | 119 |
| 索引 .....               | 131 |

# 第一章 癌病毒和致癌的生物学

## 1.1 什么是癌?

在病理学上癌和肉瘤合称“恶性肿瘤”。其定义为：“癌”是从上皮细胞发生的恶性肿瘤，“肉瘤”是从间叶细胞发生的恶性肿瘤，各自的症像具有特征的差异。在病理学上还可以详细地分类，这对诊断各类肿瘤，判断其预后和采取治疗措施有用。尽管这些细致的分类在临床上、医学上有其重要性，但既不表示阐明了致癌机制，也不意味弄清了肿瘤细胞和正常细胞之间在本质上的不同。

本书首先就癌、肉瘤和血液肿瘤的白血病共同具有的肿瘤细胞的基本性质加以阐明\*。

### 1.1.1 癌细胞的特性——异常增殖和亲和性

生物受个体内部所有的构成物质及其代谢的严格控制而保持个体的恒定性。单细胞生物的个体以细胞为单位构成，只要其体制\*\*的外界(=环境)条件允许就要朝着增殖和保存种的方向发展。多细胞生物要保持其体制的力量，与其说基于细胞单位本身，不如说在细胞之间的水平上严格地发挥作用。可以认为癌细胞正是要破坏这种体制的细胞，即它是一种“不容许增殖的细胞在不容许增殖的时候增殖出来的”。

---

\* 本书所称的“癌”和“肉瘤”不一定都做了明确的划分，多指包括白血病在内的广义的“癌”而言，特别“致癌”(译为 Oncogenic)用于这种意义。

\*\* 指结构和功能。——译者注

那么,多细胞生物是怎样保持细胞之间的体制的,应该怎样认识呢?根据这一点先研究一下癌细胞的本质。多细胞生物个体的体制调节大致可概括为以下两个原理<sup>347)</sup>。

(一)邻近的细胞相互识别后便有秩序地进行细胞的“空间配位”。(二)通过控制细胞的“增殖速度”以保持个体各部分的协调作用。而且这种个体的组织化和保持体制的类型,不同的种有其不同的特征,因此种和种之间的差别才得以保持。即可以认为这种类型如同数不胜数的多细胞生物的种数一样存在着差异。一般认为这些无数类型的差别不单由于同类的某些因子(代谢经路)的组合方式不同形成的,而且在大多数情况下取决于因子本身的差异。因此这种许多不同的代谢经路某处失调时,便会出现同个体的体制和整体的协调上不相适应的细胞。这种细胞或死亡或变成对抗体制而能增殖的肿瘤细胞。肿瘤细胞的异常性就是具有这样杂乱无序、变化多端的现象的总和。因此肿瘤细胞的异常性的原因倒不如认为是多元性的<sup>50)</sup>。但如从多细胞生物在细胞中间保持体制作用的方式上来看,可以说以下两种性质就是癌细胞的“两种属性”。即:1)由于“邻近细胞的识别能力和亲和性”的丧失所造成的空间秩序的破坏性;2)由于细胞“增殖速度调节”的异常化所引起的急剧分裂的增殖性。

### 1.1.2 肿瘤化是遗传性变化

现在几乎所有的动物细胞都能在玻璃器皿中培养,而且也能移植给同种动物连续地传宗接代。从理论上讲,这种传宗接代也往往能在无限长的时间里,即在比动物一生还长得多的时间里进行。癌细胞即使在动物体内或试管中经过若干代反复分裂、增殖后也能保持异常性,移植于动物仍能保持形成肿瘤的特性(肿瘤原性),并不会逆转为正常细胞。越是高等

生物在成熟为成体期间越具有复杂的细胞分化和器官发达的过程。通常分化的细胞从原来的器官中切下来培养和移植于动物体内不同的细胞群体中，有时失掉分化的特性而恢复到分化前的未分化状态(去分化)。但肿瘤细胞尽管通过这样培养和移植也不会失掉肿瘤的特性。只有在这种情况下，细胞的肿瘤化既不是由于微生物感染和化学致癌物质引起的暂时性变化，也不像分化后出现的特性是因为基因作用受抑制所表现的或由于去分化导致消失那种性质。肿瘤化是由“细胞的基因变化”引起的。

## 1.2 肿瘤诱发因子及其作用

### 1.2.1 诱发肿瘤的各种因子

在实验动物和培养细胞上能引起肿瘤的因子可以举出以下四种：1) 宇宙线、X线等放射线(电离辐射)；2) 紫外线；3) 4-硝基喹啉、苯并芘等化学致癌物质；4) 本书探讨的病毒等。

### 1.2.2 肿瘤诱发因子的三种作用

用上述肿瘤诱发因子进行的致癌实验已能反复重现。这些因子特别是1)至3)的因子通过细菌定量证实具有“诱发突变作用”，而且放射线引起突变的发生和致癌率的上升，通过小鼠和人也得到证实<sup>273)</sup>。尤其致癌性有机化合物有无致癌性可以根据沙门氏菌的组氨酸合成系的基因突变诱发率来判断<sup>11)</sup>。黄曲霉毒素乙的致癌性也是利用此法最近在日本得出结论的<sup>192)</sup>。

此外，化学致癌物质之一的亚硝基胍在蝾螈眼的水晶体再生时能诱发再生异常<sup>149)</sup>(图1)。蝾螈眼的水晶体经人工摘

除后能够再生，但通常再生时一定在虹膜细胞失去色素开始增殖后只从眼的虹膜背侧部位变成水晶体。如果此时把亚硝基胍这种极小的结晶放在摘除的水晶体后部，不但从背侧再生，而且也从虹膜的内侧各个方向引起水晶体再生。虽然此水晶体的再生不是个体的正常分化过程，然而考虑到伴随虹膜的去分化和又朝着其他方向进行再分化这两个阶段的变

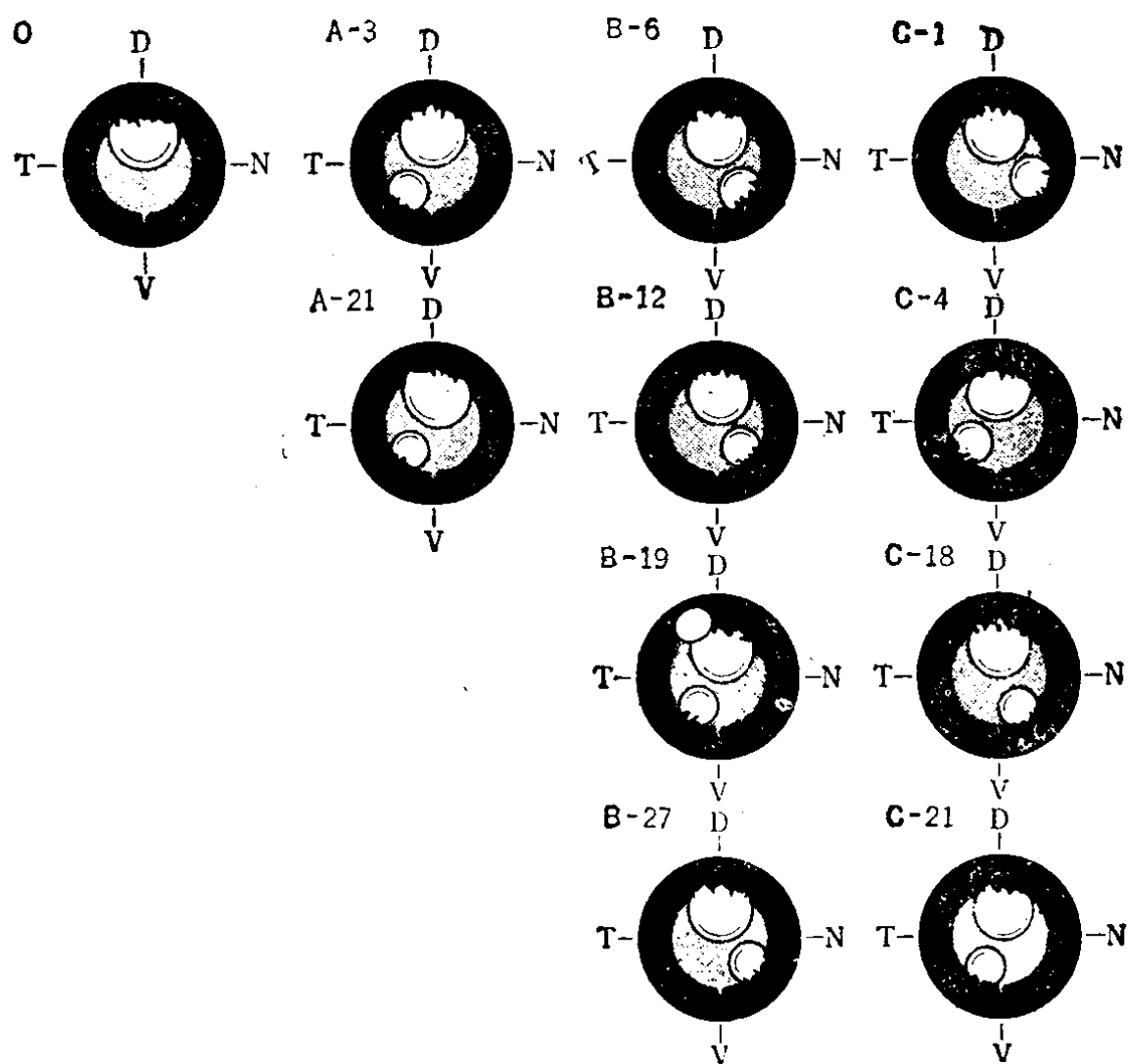


图1 由亚硝基胍引起的蝶螈眼水晶体的再生异常<sup>149)</sup>

O: 未给亚硝基胍时的正常再生; A, B, C: 给了亚硝基胍的不同的连续实验; D: 背侧; V: 腹侧; N: 鼻侧; T: 耳侧, 黑环为虹膜(江口吾朗氏原图)。

化,可以认为亚硝基胍也给分化过程带来异常\*。许多报告指出:在鉴定许多化学物质毒性时“诱发致畸作用”伴随肿瘤诱发性同时出现。当然亚硝基胍给予细菌会引起突变,在特定的条件下,其作用之强可使大约半数以上使用的细菌发生突变<sup>325)</sup>。亚硝基化合物给予动物时证实也能以高频率诱发所有种类的癌<sup>211)</sup>。

虽然未在所有的肿瘤诱发因子上得到证实,但可以推测这些因子通常兼有“诱发突变”、“诱发致癌”和“分化异常”三种作用。在目前尚未阐明这种因子机制的情况下,认为上述三种作用是一元性的,未免为时尚早,但认为突变、致癌、分化异常至少具有一部分共同的过程,而且这些因子在这部分上起作用并非勉强(图2)。

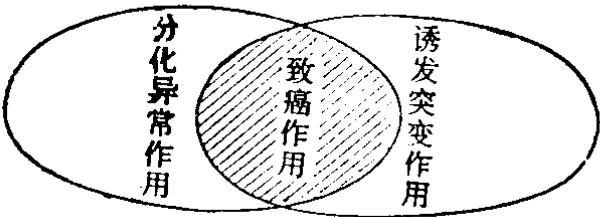


图2 致癌因子的三种作用

从定义上看,肿瘤病毒当然具有诱发肿瘤的作用,但持有诱发突变作用和分化作用的尚未得到证实。虽然存在风疹病毒之类由于对妊娠动物做感染实验时被确认具有诱发致畸作用的动物病毒<sup>279)</sup>,但尽管是同样的微生物,却未在细菌感染方面发现这种作用。况且风疹病毒的诱发肿瘤作用尚未得到证实。也包括肿瘤病毒引起的在内,能定量测定动物细胞突变率的实验方法尚未确立。因为不像细菌那样具有能简单地测出突变率的变异特性。

\* 亚硝基胍除有直接作用于细胞染色体上引起分化异常的可能性以外,作用于细胞膜上诱发分化异常的可能性也较大。

### 1.3 肿瘤病毒的发现

本节在回顾各类肿瘤病毒的发现及其研究发展过程的同时,就这些问题简单地作一介绍。

#### 1.3.1 RNA 肿瘤病毒

1911 年洛克菲勒研究所 Rous 首先发现肿瘤病毒。在此以前的几年里,他把鸡肉瘤移植给美国种卵肉兼用鸡,随着传代移植使移植变得容易起来,因此发现肉瘤在移植部位周围呈现扩散现象<sup>279)</sup>。Rous 根据这一事实设想,如果用无细胞过滤液可能把肿瘤诱发出来。于是他首先用普通滤纸过滤后成功地诱发出肿瘤,然后用不能通过细菌的滤板,经过十分精心的实验又一次诱发成功<sup>280)</sup>。因此确定了比细菌还小的颗粒即病毒是造成鸡肉瘤的病因。在以后的二年里,他又继续从鸡肿瘤中分离出几株新的病毒,进一步证实了鸡肿瘤的病因是病毒造成的普通事实。现在“劳斯氏肉瘤病毒”(Rous sarcoma virus, RSV)\* 这一名称,不但作为 Rous 最早分离出的病毒,而且已经作为在鸡上诱发肉瘤的病毒的总称被人们使用。1914 年 Rous 和 Murphy<sup>281)</sup> 使 RSV 在发育的鸡卵中增殖成功,发现鸡胚胎和浆尿膜细胞由于肿瘤导致肿瘤化\*\*。后来到了 1938 年,英国 Keogh<sup>195)</sup> 由于算出转化细胞引起的浆尿膜上的白色斑点,因而发展了 RSV 定量法。即阐明了这种微小的白色斑点同移植的病毒液中的病毒颗粒浓度成正比。这一

---

\* 常用 Aian sarcoma virus (ASV) 代替 Rous sarcoma virus。

\*\* 正常细胞因各种致癌因子变成肿瘤细胞时应称“肿瘤化”,但为了同动物体内发生的“肿瘤”有所区别,本书以“转化”(transform)表示。无论在动物体内 (in vivo) 或在试管中 (in vitro), 凡是以人工方法使正常细胞肿瘤化时均以此词表示。

结果表明：用一个 RSV 颗粒可使正常细胞转化为癌细胞这一重要事实。Claue 等<sup>62)</sup>首先利用电子显微镜观察了 RSV 的病毒颗粒，1955 年由于发明了细胞超薄切片法以后才能观察病毒颗粒的结构。另外阐明了病毒颗粒是从产生病毒的细胞表面经过发芽后增殖出来的<sup>34,121)</sup>，从而确定此过滤性致癌因子是一种新型病毒。已知这种病毒是直径为 70—80 毫微米的球状颗粒，被含有脂质的外壳包裹，位于其中心的类核 (nucleoid) 内含有分子量为  $10^7$  道尔顿\*的核糖核酸(RNA)<sup>69)</sup>。

1956 年 Manaker 和 Groupé<sup>221)</sup>报告说，他们培养了鸡成纤维细胞，在玻璃器皿中使 RSV 感染后成功地得到了高浓度的病毒液，在感染后不到几天就出现了形态发生变化的转化细胞，因此能在试管中使病毒增殖或对其定量，从而迈出了现代肿瘤病毒学的第一步。1958 年 Temin 和 Rubin<sup>334)</sup>采用此法把鸡成纤维细胞播植在培养皿里做细胞单层培养，使 RSV 感染后，发现转化细胞在正常的单层细胞中作为可以计数的斑点已经增殖成微小的隆起块。此斑点称为“病灶” (focus)，已知每单位面积的病灶同最早添加在单层培养里的病毒浓度成正比。因此现在已经能使 RSV 在培养皿里增殖或使细胞肿瘤化\*\*或进行定量。

另一方面，鸡白血病的病因是由病毒引起的事实比 RSV 早一步已被发现。1908 年丹麦 Ellermann 和 Bang 用不能通过细菌的滤板过滤了患白血病的鸡白细胞提取物，通过注射成功移植了鸡白血病<sup>103)</sup>。然而由于当时科学知识所限，尚未形成“白血病就是血液癌”的观点，因而未像 Rous 通过“有形

---

\* 表示氧原子的十六分之一的质量单位，略等于原子量 1，用来表示高分子的蛋白质和核酸的一个分子的质量。

\*\* 在培养皿里通过 RSV 等肿瘤病毒转化的细胞是否和体内发生的肿瘤细胞不同未必没有争论，此点可参阅 1.4 及 1.5。