



Title	マウスウイルス肝炎による肝炎慢性化の実験的研究
Author(s)	西村, 道彦
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29141">https://hdl.handle.net/11094/29141</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	西 村 道 彦
	にし むら みち ひこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1067 号
学位授与の日付	昭和42年1月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系
	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	マウスウイルス肝炎による肝炎慢性化の実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 宮地 徹 (副査) 教授 岡野 錦弥 教授 加藤 四郎

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

ウイルス性肝炎の経過、慢性化の機序及び肝硬変への移行の可能性については学者によりそれぞれ説は異なり、確立されたものはない。実験的には人の肝炎ウイルスの動物への接種は不能であるので、犬、兔、あひる等その動物本来の肝炎ウイルスを用いた成績はあるが、未だ肝硬変は得られていない。私は一つのモデルとしてマウスの肝炎を用い、肝硬変への移行の可能性を調べた。

## 〔方法ならびに成績〕

肝炎ウイルスとしては1952年 Nelson が見つけた Murine Hepatitis Virus を用い、動物は阪大純系動物事業場で繁殖せしめた DDo 系マウスである。実験は以下の 6 つものである。即ち

実験 1. 生後 2 週より 7 週迄の各週のマウス各群それぞれ雄 5 匹雌 5 匹、合計 60 匹に同時に感染せしめた。2 週マウスでは感染後 5 日以内にすべて急性肝炎をおこし死亡したが、3, 4, 5 各週のものでは一週間以内に一部は死亡するが生残るものがあり、週令の高いほど生存数も多い。6, 7 週マウスでは肺炎で死亡した一匹を除いて死んだものはなかった。また感染後 10 日目で生存動物を屠殺し肝を顕微鏡的に調べたが正常に復していた。

実験 2. 生後 3 週のマウスを低蛋白食と高蛋白食で飼育し、1 週間後に感染せしめて経過を観察した。低蛋白食としては 5 % にカゼインを含む混合飼料、高蛋白食としては 29.8 % にカゼインを含むものであり、対照としては粗蛋白量 29.8 % のオリエンタル NMF 固型飼料を用いた。その結果多くは一週間以内に死亡し生存数は少なく、食餌により死亡率に有意の差はみられない。肝炎によって死亡したもののが肝は、黄色となり、あるものは出血を伴い、組織学的にいずれも塊状の壊死と細胞浸潤がみられたが、食餌による差はみられなかった。生存動物は 2 週間後に屠殺して組織学的に調べたが、5 % 飼育群に著明な脂肪滴浸潤を認める以外、肝炎もしくは線維化の傾向はみられなかった。

実験3. 生後4週のマウスを雌雄各50匹、合計100匹を雌雄同数の20匹宛5群に分け5%, 7.5%, 10%, 15%, 30%のカゼイン混合率をもった食餌で飼育し、1週間後にウイルスを感染せしめた。5%群にもっとも死亡数は少なく、15%群で死亡率はもっとも少なかった。死亡動物の組織像、生存動物の2週間後の検索で、食餌中蛋白による肝炎そのものの組織学的变化に有意の差はみられない。

実験4. 分娩日が3日以内相前後する新産仔マウスを一群40匹とし、5%カゼイン、15%及び30%カゼイン混合率の餌によって離乳後直ちに飼育し、2週間後に肝炎に感染せしめた。感染後の急性肝炎による死亡率は5%カゼイン群のみ著明に高かった。生存マウスを2週間後に屠殺して検索すると、5%カゼイン群では、生存動物19匹中5匹すなわち26.3%に慢性肝炎がみられた。それらの肝は表面が著明に結節状となり、組織像で、急性肝炎にみられる肝細胞の壊死像はなく、グリッソン鞘を中心とした隔壁性の線維化と、リンパ球浸潤がみられた。いわゆる肝硬変にみられる明らかな偽小葉はみられないが、組織学的に肝硬変に至る初期の病変と考えられる。肝細胞そのものには脂肪滴の浸潤がみられた。また15%, 30%カゼイン群では15%に1例、30%に2例、肝表面が圧痕状に凹んだ、Pitted Liverと云えるものがみられた。組織学的には被膜下及び実質内の巣状の小さな瘢痕組織で、線維芽細胞と、リンパ球の浸潤よりなる。

実験5. 体重29ないし32gの成熟マウスにコーチゾン一匹当たり5mgを前処置し、3日後にウイルスを感染せしめた。なおコーチゾン未処置で感染せしめたものと比較した。未処置の対照群では死なないが、コーチゾン前処置のものは急性肝炎により死亡するものが現われ、感染2週間後に生存マウスを調べると15匹中4匹に慢性肝炎がみられた。

実験6. 感染後12時間、24時間、48時間、72時間で屠殺したマウスの肝を電子顕微鏡的に観察した。12, 24時間ではウイルス粒子はみられず、小胞体腔の拡張のみがみられる。48時間では細胞体内にウイルス粒子がみられ、ミトコンドリアの著明な膨化を伴ってくる。数個ないし10数個が被膜をもって囲まれているものが多い。72時間では、多数のウイルスが細胞質及び核内にみられ、多くは集団を作っているが、原形質及び、小胞体腔にバラバラにも存在する。粒子の大きさは約70-90m $\mu$ で二重膜構造を有し、Starr, Reubnerらの成績とも一致する。

#### [総括]

離乳直後低蛋白食にて飼育後肝炎ウイルスに感染せしめたマウス、及びコーチゾン前処置後感染せしめたマウスに慢性肝炎がみられた。これは表面が結節状で、組織学的にグリッソン鞘を中心とする線維の増生が著明で、肝炎より肝硬変に至る過程の研究に適当なモデルと考えられる。

#### 論文の審査結果の要旨

従来肝硬変の成因については、剖検材料よりの研究などから、ウイルス肝炎からも、その転帰として出来ると主張してきた。しかし、人の肝炎ウイルスは未だ同定されていないし又実験動物に接種して発症させることも現在迄に確実な報告がない。従って実験的にウイルス肝炎から肝硬変が出来る事を再現し、証明されていない。この研究はマウス固有のウイルス肝炎を用いて、人のウイルス肝炎

のモデルとしてこの過程を説明するために、離乳直後からの栄養不良状態に、ウイルスを感染せしめることにより、肝炎の慢性化に成功したものである。同じく、感染前のコーチゾン処置によっても慢性化がおこることがわかり、これらは、組織学的にも、肝硬変に移行することが示唆されるので、ウイルス肝炎から、慢性化し、更に肝硬変に移行する過程の研究に将来利用出来ると思われる。なお、この様な肝硬変に比較的近い所見をもった肝臓が、ウイルス肝炎から実験的に得られた報告は、世界にも例をみない事は特筆されるし、今後の発展が期待される。