

Title	口唇口蓋裂発生原因としての風疹ウイルスに関する血清疫学および実験奇形学的研究
Author(s)	菅原, 利夫
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/30722
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【6】

氏名・(本籍)	菅原利夫
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 2760 号
学位授与の日付	昭和48年3月24日
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	口唇口蓋裂発生原因としての風疹ウィルスに関する血清疫学的 および実験奇形学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 川勝 賢作 (副査) 教授 小谷 尚三 助教授 鈴木不二男 助教授 下里 常弘

論文内容の要旨

口唇口蓋裂の発生要因として、環境因子、遺伝因子について現在まで多くの調査研究があるが、未だ一定の見解は示されていない。本研究は口唇口蓋裂の発生要因を解明する目的で、環境因子として、催奇性およびその疑いのもたれている風疹ウィルス (RV)、ムンプスウィルス (MV)、ヘルペスジンプレックスウィルス (HV)、トキソプラズマ (TP) 感染をとりあげ、血清疫学的調査を行った。

その結果、口唇口蓋裂患者におけるRVのHI抗体保有率が正常小児に比べ著しく高い事、また妊娠中の風疹感染が先天性風疹候群を発生する事、更に現在まで報告された先天性風疹症候群の患者に口唇口蓋裂の発生が認められる事より、妊娠中の風疹感染が口唇口蓋裂の発生要因として関与している可能性が示唆された。そこで動物実験として、妊娠マウスにRVを実験的に感染させ、RVがマウス胎児に口唇口蓋裂を発生させる催奇性があるか否か、およびRVの垂直感染の成立をウィルス学的、血清学的に検索した。

なおMV、HV、TPについては、その抗体保有率が従来よりの報告と大差ない事、およびそれらの感染により未だ口唇口蓋裂の発生が認められていない事より、MV、HV、TPの感染が口唇口蓋裂の発生要因になりうる可能性は少いと考えられた。

RVのHI抗体価の調査は、2才以下の口唇口蓋裂患者の204名とその母親(18才より40才)および2才以下の正常小児40名と妊娠3ヵ月より6ヵ月までの一般妊娠(18才より40才)100名を対象とした。口唇口蓋裂患者のHI抗体保有率67.7%(138/204)は、正常小児の37.5%(15/40)と比べ著しく高く、有意の差を認めた。またHI抗体陽性例全てについて2-ME処理を行ったが、HI抗体価の有意の低下を認めたものはなかった。しかし全血清の2-ME処理によっては、RV感染のごく限られた時期しかHI抗体価の有意の低下が認められない事より、蔗糖濃度勾配遠心法を用いて、心奇形を有する口唇口蓋裂患者4名および口唇口蓋裂患者4名、計8名のHI抗体の解析をおこなった

が、IgM抗体の検出はできなかつたため、母体内でのRV感染を直接証明する事ができなかつた。

今後1才前後の症例を増し、HI抗体の解析を通じて、HI抗体保有率の高い理由を解明してゆく必要性が認められた。

動物実験として妊娠6日目より9日目まで感染価 5×10^9 pfu/mlのRV浮遊液を静注し、妊娠18日目に胎児の口唇口蓋裂の発生の有無および死亡・吸収胎児の算定、胎児の体重測定をおこなつた。その結果、胎児の0.8% (7/ 898) に口蓋裂の発生を認めた。更に同様にRVを接種した後、妊娠11日目に24時間の絶食を施した群では、口蓋裂の発生率は1.8% (14/ 774) に高まる事を認め、口蓋裂の発生には、単独因子より複合因子が作用した時、より発生しやすい傾向を示した。

なお対照群においては口蓋裂の発生を、またRV接種群、対照群とも口唇裂の発生を認めなかつた。胎児の死亡・吸収率を見ると、RV接種群で高い値が認められ、RV感染による母体環境の悪化が示唆された。

次にRVを接種したマウスの胎盤、胎児よりRVの分離をおこなつた。RVの分離率は、RV接種群の胎盤より16.7% (3/18)、胎児より18.2% (4/22)、RV接種後に絶食を施した群では、胎盤より11.8% (2/17) 胎児より20.0% (3/15) であつた。

また母マウス、仔マウスのRVに対するHI抗体の動態について検索したが、母マウスにおいては、RV接種8日目よりHI抗体価は上昇し、5週目で768倍のプラトーに達した。

仔マウスにおいては生後1日目で12倍のHI抗体を保有していたが、蔗糖濃度勾配遠心法、2-ME処理による分析の結果、IgG抗体であり、母マウスよりの移行抗体と考えられた。その後HI抗体価は24倍に上昇した。4週、5週目でHI抗体価の低下を認めたが、6週目に再び12倍に上昇した。母マウスに比べHI抗体価は相対的に低い値を示した。HI抗体の解析においては、生後6週目よりIgM抗体が検出された。

RV感染による口蓋裂の発生頻度は0.8%と低い値を示した事、またRV接種群の胎児体重が対照群と比較し、有意の低下を認めなかつた事より、RV接種による口蓋裂の発生が、RVの催奇性によるものか、母体環境の悪化による二次的な結果によるものか判然としないが、胎児よりのRVの分離、また仔マウスの血清よりIgM抗体が検出され、母体内でのRV感染が裏づけられた事より、胎児期のRV感染によりマウス胎児に口蓋裂がひきおこると推定された。

以上の調査研究より、ヒトの口唇口蓋裂の発生原因として妊娠中のRV感染が強く示唆された。

論文の審査結果の要旨

口唇口蓋裂の発生原因については、未だ十分解明されていない。本研究はその発生原因を解明する目的で、血清疫学的調査およびそれに基づく動物実験を行い、妊娠中の風疹ウィルス感染が口唇口蓋裂の発生原因となる可能性を証明したものである。なお本実験系の風疹ウィルス感染によるマウスの実験的口蓋裂の発生は最初の報告であり、今後の風疹ウィルスの催奇性についての検討、風疹ワクチンの催奇性の有無の検定、および口蓋裂発生機序の解明のための有効な実験モデルとなると考えられる。よって本論文は歯学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。