

Title	マウスおよびサル子宮における経膈ヘルペス感染とホルモン環境の影響
Author(s)	西浦, 治彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/32275">http://hdl.handle.net/11094/32275</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	西 浦 治 彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4 4 1 5 号
学位授与の日付	昭和 53 年 11 月 2 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	マウスおよびサル子宮における経腔ヘルペス感染とホルモン環境の影響
論文審査委員	(主査) 教授 加藤 四郎 (副査) 教授 倉智 敬一 教授 高橋 理明

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

ヒトの単純性ヘルペスウイルス 2 型 (H S V - 2) は子宮頸癌と何らかの関連が示唆されていることから、産婦人科領域において目下注目されているウイルスである。そこで著者はまず H S V - 2 の生殖器における感染の基本様式、すなわち子宮腔部における感染の成立とその後の推移について病理学的ならびにウイルス学的立場から把握することを志し、更に特に感染の成立については子宮の生理的状态との関連を明らかにしたいと考え一連の実験を行った。

### 〔方 法〕

#### (1) マウス子宮腔部への H S V - 2 感染実験

(a) 生後 6 ~ 8 週の雌 ICR マウスを用い、その腔内に 1 型及び 2 型 HSV (H S V - 1, H S V - 2) の実験室株ならびに新鮮分離株のウイルス液 (感染価  $10^7 \sim 10^8$  PFU/ml) を浸した小綿球を挿入し、子宮腔部に接種した。その後経日的に子宮を剔出し、H S V 感染に特徴的な核内封入体の形成のほか、融合巨細胞の出現をも指標としてウイルス増殖部位と病変部位との相互関係ならびに、病変の推移を検討した。(b) H S V - 2 接種子宮の凍結切片標本を作成し、蛍光抗体法により抗原の存在部位を経日的に追跡した。(c) H S V - 2 接種子宮を経日的に剔出し、磨碎組織より回収されるウイルスの感染価を測定した。

#### (2) サルにおける H S V - 2 経腔接種実験

南米産フサオマキザル 2 頭を使用。H S V - 2 のウイルス液を浸した綿球を腔内に挿入し、適当な間隔日数で腔内容液よりのウイルス分離と血清中和抗体価の測定を行った。その後再三にわたりウイ

ルス接種とともに同様のウイルス学的検査を繰り返した。

(3) ホルモン投与マウスおよび妊娠マウスにおけるHSV-2 経腔感染実験

(a) マウスを2群に分け、背部への皮下注射によってそれぞれ estradiol-17 $\beta$  と progesterone の大量投与を行い、その後 HSV-2 の経腔感染を行い、ウイルス性組織病変の出現の有無を検討した。

(b) 卵巣摘出術を施した後、(a)と同様の実験を行った。(c)卵巣摘出術の後、微量の estrogen 投与を行い、角化の有無と病変の出現との関連性について検討した。(d)体内の progesterone 濃度が高値となる妊娠マウス(妊娠10~14日)にウイルスを接種し、病変の出現頻度を検討した。

〔成績〕

(1) マウス子宮における HSV 感染の病理の概要について述べると、本実験条件下ではウイルス接種後1日目より子宮腔部の扁平上皮部に局在する微小病巣が観察可能であり、病変の観察頻度および病変の強度は接種後3~4日迄増強する傾向にあり、7~8日以降病変は減弱し認められなくなる。しかし、円柱上皮部には終始病変をみなかった。HSV-2 感染の場合10日以降より下肢麻痺を起こして死亡するマウスが出現し、その死亡率は約20%であった。一方蛍光抗原の出現もまた扁平上皮部に認められ、その出現様式は組織病理学的観察結果とよく合致した。更に子宮組織よりの感染性ウイルスはウイルス接種後6日迄検出可能であり、上述の成績とよく合致した。

(2) サル実験の結果(a) 1例は初回のウイルス接種によって容易に感染が成立し、2週間以上にわたり腔内容液よりウイルス分離が可能であり、血清中和抗体価の顕著な上昇を認めた。他の1例は卵巣摘出術と progesterone 投与の処理の後に初めて感染を成立せしめることができた。(b) 2例のサル共に血清中和抗体価の低下した時点で再感染の成立を認めた。

(3) (a) ホルモン投与実験に関して、estrogen 大量投与群では、卵巣摘出術の施行の有無に関せず全例にウイルス性組織病変を認めなかったが、progesterone 大量投与群では高率に認めることができた。このことと関連して、下肢麻痺を起こして死亡するマウスの頻度は progesterone 投与群では高率であり、estrogen 投与群では低率であった。(b) 妊娠マウスにおいては、ウイルス接種1日後より極めて高率にウイルス性病変を認めることができた。

〔総括〕

マウスおよびサルを用いて子宮における HSV 感染の基礎実験を行い、①このウイルスが扁平上皮に感染し増殖するが円柱上皮には増殖が見られないこと、②マウスの場合ウイルス接種後3~4日の病変の極期の後約1週間で病変が消失してゆくことを明らかにした。また③HSV-2 がフサオマキザル子宮においてより長期にわたる感染経過をたどり、同時に顕著な血中抗体価の上昇があることからヒト子宮ヘルペス感染の実験モデルとしてより好都合であることを確認した。更に④感染の成立に関してはウイルス接種時の子宮の生理的状態が重要な要因となり、progesterone 投与下において高率に感染成立がみられること、特に⑤妊娠時にヘルペス感染の頻度が高まることを指摘し、従ってヒト経産婦の HSV-2 に対する抗体保有率の高いことを説明する一つの実験的根拠を提供した。

## 論文の審査結果の要旨

マウスおよびサルを用いて子宮における2型単純性ヘルペスウイルスの感染実験を行ったものである。子宮腔部のウイルス感受性は、ウイルス接種時の子宮の性周期と密接に関連しており、**estrogen** 優位の状態では、全く感染が認められなかったが、**progesterone** 優位の状態では、妊娠時を含めて高率に感染が成立することを見出した。これらの研究は、子宮における2型ヘルペスウイルスの感染病理を確立するとともに、ヒト経産婦のこのウイルスに対する抗体保有率の高いことを説明する1つの実験的根拠を提供したものであり、重要な知見であると考えられる。