



Title	ラットにおける腎症候性出血熱ウイルスによる実験的 内耳炎の作成
Author(s)	田村, 学
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36041
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、大阪大学の博士論文につい てをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	た	むら	まなぶ
	田	村	学
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 6 1 9	号
学位授与の日付	平 成 元 年	3 月	24 日
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	ラットにおける腎症候性出血熱ウイルスによる実験的内耳炎の作成		
論文審査委員	(主査)		
	教 授	松 永	亨
	(副査)		
	教 授	松 本	圭 史
		教 授	高 橋 理 明

論文内容の要旨

〔目 的〕

腎症候性出血熱（HFRS）ウイルスは、神経細胞、血管内皮細胞に親和性が強く、人及びラットやアポデムス等のげっ歯類に感染し、人においては、腎障害、出血、発熱の症状を示し時には死に至らしめ死亡率は5-10%に至ることもある。臨床症状の中には、めまい、難聴、嘔吐等の神経症状も激しく見られ、その発症機構は解明されていない。しかしヒトに代る動物モデルも現在のところない。本実験は、HFRSウイルスの腹腔内接種による内耳炎の作成、さらには内耳への感染経路の解明を目的とし、内耳を主に、ウイルス抗原の検索及び組織学的検索を行った。

〔方法ならびに成績〕

1. 動物及びウイルス：生後24時間以内のFischer ラットにHFRSウイルス（B1株： 1.0×10^4 PFU/ml）を0.05 ml 腹腔内接種した。

両側の内耳に関しては1週間10%緩衝ホルマリン固定をし更に2週間10% EDTAにて脱灰処理を行い、各臓器に関しては、10%緩衝ホルマリン固定のみを行った。その後、パラフィンに包埋し、連続切片を作製した。一部は光顕用にヘマトキシリン-エオジン染色を行い、他片は蛍光抗体法でのウイルス抗原検索に用いた。

2. ウイルス抗原の検索（蛍光抗体法）：反応は全て間接法にて行った。一次反応にはHFRS感染ヒト回復期血清あるいはモノクローナル抗体を用い、非特異蛍光を除去するため、モルモットの肝臓、脳のアセトン抽出粉末を用いて必要に応じて吸収した。二次反応には、FITC標識抗ヒトIgGあるいは、抗マウスIgG（ヤギ）を用いた。又、VeroE6細胞を用いて、血液よりウイルス分離を行い、蛍光抗体法に

て抗原の有無を検索した。

以上より、次の結果が得られた。

- (1) 生後24時間以内にラットにウイルスを腹腔内接種すると接種後40日目までに毛が逆立ち、ふらつき始め、死に至るが、持続感染用の16匹のうち6匹は接種後1年経過しても生存した。しかしながらこれらのラットはプライエル反射は消失していた。
- (2) 蛍光抗体法により、急性感染ラットでは全例、持続感染ラットでは約70%、内耳にウイルス抗原が認められ、特に血管条に著明にみられた。又急性感染ラットは、内リンパ嚢にも抗原が検出された。各臓器については、内耳に抗原の検出されたラットは脳、肺、脾、腎においても同様に抗原が認められた。
- (3) 病理組織学的には急性感染ラットでは鼓室階、前庭階に出血が見られた。ライスネル膜では、細胞の円形化が見られたが、コルチ器では特徴的な変化は認められなかった。血管条では、空胞変性が認められ、らせん神経節では浸出細胞の出現が見られた。持続感染ラットにおいてもウイルス抗原の検出された個体では、同じ変化が認められたが、急性感染ラットに比べると軽度の変化であった。各臓器では出血及び細胞浸潤等の変化が認められた。
- (4) ウイルス分離に関しては、急性感染、持続感染のいずれのラットからも、血液よりウイルスが分離された。

〔総括〕

蛍光抗体法を用いて、HFRS ウイルスを腹腔内接種することによりはじめて急性感染ラットのみならず、持続感染ラットの内耳においてもウイルス抗原が認められ、特に血管条に強く、病理組織学的にも空胞変性が見られた。内リンパ嚢にもウイルス抗原が認められたが内リンパ嚢が内リンパ液の吸収に関与することを考えると興味ある所見であり、ヒトにおいてもラットと同じようにHFRSウイルスが内耳に感染し、難聴、めまい等の症状を生ずると考えられる。HFRS ウイルスはマクロファージに感染することがわかっているが、本実験においても全ての感染ラットの血液よりウイルスが分離された。内耳へのウイルス感染経路としては、従来蝸牛小管経由、内耳道経由が示唆されているが、HFRS ウイルスでは本実験の結果より viremia による感染経路が最も考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は腎症候性出血熱（HFRS）ウイルスによる内耳炎の作成、更には内耳への感染経路の解明を目的とし、ウイルス抗原の検索及び組織学的検索を行った。その結果、蛍光抗体法を用いて、HFRS ウイルスを腹腔内接種することにより、はじめて急性感染ラットのみならず持続感染ラットの内耳においてもウイルス抗原が認められ特に血管条において頻度が高く、病理組織学的にも空胞変性が見られた。

内耳への感染経路としては従来、蝸牛小管経由、内耳道経由が示唆されているが、本実験においては全ての感染ラットの血液から HFRS ウイルスが分離されたことにより血行性による感染経路が最も考えられる。このように本研究はウイルス性内耳炎の発症病理を解明する上で重要な動物モデルを作成したもので、学位論文に値するものと評価する。