The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	腎症候性出血熱ウイルス株間における免疫の交叉反応性の検討
Author(s)	浅田, 秀夫
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36083
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

【20】

氏名・(本籍)	浅田秀夫（あさだ ひでお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8590 号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**腎症候性出血熱ウイルス株間における免疫の交叉反応性の検討**
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 理明 (副査) 教授 加藤 四郎　教授 山之内孝尚

論文内容の要旨

〔目的〕

腎症候性出血熱（HFRS）関連ウイルスは世界各地に分布しており，血清反応により大きく4つの型に分類されている。即ち，Hantaan virus (HV), Seoul virus, Puumala virus (Pu), Prospect Hill virus (PH) の4群に分けられ，それぞれ臨床症状の面から重症型，中間型，軽症型，非病原型に対応している。以前，我々はヌードマウスを用いた免疫リンパ球の移入実験を行い，HVの排除に細胞障害性Tリンパ球（CTL）が重要な役割を担っている可能性を見いだし，更にウイルスに特異的なCTL活性のin vitroでの測定法を確立して，HVとSeoul Vとの間でCTLが交叉反応を示すことを明らかにできた。そこで，更に進め，HFRSウイルスに属する他のウイルスについても免疫の交叉反応性について検討し，又in vivoにおける交叉免疫の効果も合せて検討した。

〔方法ならびに成績〕

まず，PH又はPuにより誘導された液性及び細胞性免疫について，HVとの交叉反応性をin vitroの系を用いて検討し，以下の成績を得た。

(1) PH又はPuに対するマウス抗血清を用いHVの中和を試みた結果，補体非存在下ではいずれの抗血清にも交叉中和性は全く認められなかった。又補体存在下では，抗Pu免疫血清により軽度の交叉中和性が認められた。更に蛍光抗体法による抗体価についても，同種抗原を用いた場合に比べ交叉反応の程度は1／50以下の低い値を示した。

(2) PH又はPuを腹腔内接種後14日目のBALB／cマウスの脾細胞をHV感染細胞と共に5日目培養した後，これをエフェクター細胞として用い，一方標的細胞としては，HVがほぼ100％感染したマウス

腹腔マクロファージ（Mø）を^{51}Crで標識したものを使用して両者を4時間反応させた後に放出された^{51}Cr量を測定してキラー活性を算出した。その結果，HV感染細胞に対して交叉反応を示すCTL活性が認められ，PH及びPuで感作された脾細胞中にHVと交叉反応するCTL前駆体の存在が明らかとなった。

次に，in vitroの実験で示された免疫の交叉反応性をin vivoにおいても確認するために以下の実験を施行した。

(1) まずPH又はPuで免疫されたBALB／cマウス由来のTリンパ球及び免疫血清をヌードマウスに移入して，翌日HVを接種しTリンパ球及び免疫血清のウイルス増殖におよぼす影響を調べた。その結果PHで感作されたTリンパ球はHVの増殖を有意に抑制したが，抗PH免疫血清の移入では効果は全く認められなかった。一方Puについては感作Tリンパ球及び免疫血清の両方にウイルス増殖の抑制効果が見いだされた。これらのin vivoでの実験結果はin vitroにおける交叉反応性CTL活性及び補体存在下での交叉中和活性とよく相関していることが判明した。

(2) 次にPH及びPuにより誘導されたHVに対する交叉免疫が実際にHVによる病気の発症を予防しうるかを調べるために，PH又はPuで免疫されたICRマウスに致死量のHVの試験接種実験を行った。その結果非免疫群はHV接種後7日目に全例死亡したが，PH又はPuを免疫した場合には殆ど生存し，臨床症状も認められなかった。

〔総括〕

PH又はPuで免疫した脾細胞中に，HVと交叉反応を示すCTLの前駆体が見いだされ，中和活性に交叉の認められないこれらのウイルスの間で，細胞性免疫反応は交叉することが明らかとなった。以前我々は，HVとSeoul Vとの間でCTL活性の交叉反応性を見いだしたが，今回の実験結果を考え合せると，中和抗体が4種類のウイルスのいずれかに強い特異性を示すのに対し，CTLではHFRSウイルス全体に及ぶ広範囲な交叉反応性の存在が示唆された。

次に，ヌードマウスへの移入実験により，PH又はPuで感作されたTリンパ球がin vivoにおいてもHVの増殖を抑制することが明らかとなったが，これはin vitroの実験で認められた交叉反応性のCTLの働きによるものと推測された。一方，抗Pu免疫血清でもウイルスの増殖が抑制されることが判明したが，この結果はin vitroにおける補体存在下での交叉中和活性を反映している可能性が考えられた。

更に，PH又はPuであらかじめ免疫しておくことにより，HV感染による病気の発症を実際に予防し得ることが判明し，病原性の弱いPH又はPuを病原性の強いHVに対する生ワクチンのモデルとして利用し得る可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

腎症候性出血熱（HFRS）関連ウイルスは世界各地に分布しており，血清反応により大きく4つの型に分類されている。即ち，Hantaan virus（HV），Seoul virus，Puumala virus，Prospect Hill virus（PH）の4つの群に分けられ，それぞれ臨床症状の面から重症型，中間型，軽症型，非病原

型に対応している。

本研究では，これらのウイルス型間における免疫の交叉反応性について in vitro 及び in vivo の実験方法を確立し詳細に検討した結果，細胞障害性T細胞は中和抗体に比しより広範囲な型間交叉反応性を示すことを明らかにした。更にこの事実に基づき，抗体のみでは交叉防禦を示さない非病原株（PH）と病原株（HV）との間で細胞性免疫は実際に交叉防禦的に働き得ることをマウスの系を用いて見出し，非病原株（PH）を生ワクチンとして利用し得る可能性を示唆した。

本研究はHFRS ウイルスの感染免疫の機構及びその予防に対して有用な知見を提供しており学位論文に値すると考えられる。