Osaka University Knowledge Archive

Title	Experimental infection of cynomolgus and african green monkeys with human herpesvirus 6
Author(s)	Safak, Yalcin
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38907
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名	Safak Yalcin（シャファク ヤルシン）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　11271　号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	**Experimental infection of cynomolgus and african green monkeys with human herpesvirus 6** **（カニクイザル及びアフリカミドリザルへのヒトヘルペスウイルス6感染実験）**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　山西　弘一 （副査） 教 授　栗村　　敬　　教 授　上田　重晴

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）は，1986年にAIDSを含むリンパ球系疾患患者の末梢リンパ球から分離された新しいヘルペスウイルスであり，その後の研究によりHHV-6は突発性発疹の原因ウイルスであることが知られている。HHV-6は自然の感染宿主はヒトのみで，細胞レベルでは主としCD4陽性Tリンパ球に感染することが報告されている。しかしHHV-6の感染病態，潜伏感染及び再燃等の機序に関して，いまだ不明な点が多い。これらの点を詳細に検討するために，HHV-6感染の動物モデルを樹立することは，極めて重要なことと思われる。しかし現在まで小動物でのHHV-6感染の成立は成功せず，種々のサルのみがHHV-6抗体を保有していることが明らかにされているのみである。そこで我々は，ヒトでの感染モデルを開発する目的でサルへのHHV-6感染実験を試みた。

【方法】

まずカニクイザル及びアフリカミドリザルにHHV-6（HST株，10^5TCID$_{50}$）を皮下，あるいは静脈に接種し，経過観察をしながら経時的に採血を行なった。又HHV-6接種後33日目には各サルから鼠径リンパ節，脾臓を摘出し，以下の検討を行なった。

HHV-6に対する抗体産生;得られた血液から血漿を分離し，HHV-6に対する抗体価を，HHV-6感染MT-4とFITC標識抗ヒトIgG抗体を用いた蛍光抗体法（IF）にて測定した。

ウイルス分離;採取した血液（約5ml）から，Ficoll-Paqueを用いた遠心勾配法にて単核細胞を分離し，それらをヒト臍帯血由来単核細胞と共に培養し，ウイルス分離を行なった。この際，ウイルス感染細胞の検出法としてHHV-6特異単クローン抗体を用いたIFを行なった。

HHV-6DNAの検出;ウイルス分離の実験の際に分離した各末梢血単核細胞の一部を用いて，HHV-6DNAの検出を試みた。まず，細胞からDNAを抽出し，HHV-6のmajor capsid protein遺伝子領域にプライマーを設定しPCRを行ったあと，HHV-6DNAの*Sal* Iフラグメントをプローベとしたサザンブロット法を行なった。また，同様の実験を，HHV-6接種33日後に摘出した鼠径リンパ節，脾臓を用いても行なった。

*in vitro*におけるサル末梢血単核細胞へのHHV-6感染;正常カニクイザルあるいはアフリカミドリザルの末梢血単核細胞をconcanavalin A，IL-2にて刺激後，HHV-6（0.1 TCID$_{50}$／cell）を感染させた。ウイルス感染2日後，4日後にHHV-6特異単クローン抗体を用いたIFを行ない，感染細胞の検出を試みた。

【結果】

HHV-6を接種した各種サルの経過観察を，33日間行なったところ1匹のアフリカミドリザルの胸部にウイルス接種13日後，発疹が認められた。しかし，他のサルには特に変化は認められなかった。HHV-6特異抗体の産生は，カニクイザルでは接種後10日目から，アフリカミドリザルでは5日目から認められ，実験期間中（33日間）抗体は検出可能であった。また，HHV-6接種後，経時的に採取した各サルの末梢血単核細胞から，ウイルスの分離を試みたが成功しなかった。しかし，ウイルス感染10日目に，各種それぞれ1匹のサルからHHV-6 DNAが検出され，HHV-6感染後33日までに，カニクイザルでは75%，アフリカミドリザルでは80%のサルに，ウイルスDNAが検出された。さらに，2匹のアフリカミドリザルの鼠径リンパ節，1匹のカニクイザル脾細胞からもHHV-6 DNAが検出された。また，各種サルの正常末梢血単核細胞に，HHV-6を感染させたところ，*in vitro*においても，ウイルス感染が認められた。

【総括】

カニクイザル，アフリカミドリザルへのHHV-6の感染実験を行ったところ，HHV-6特異抗体の産生が認められ，さらに*in vitro*においてもサル末梢血単核細胞にHHV-6感染が確認された。以上の結果から，HHV-6はある種のサルにも感染することができ，また，長期に潜伏感染することが明らかとなった。

このようにヒトに近い哺乳類のサルでも，HHV-6がヒトへの時と極めて類似した感染様式を示すことは，これらサルがHHV-6感染実験の適したモデル動物となり得る可能性を強く示唆するものである。この動物モデルは，今後，HHV-6に対する治療薬，ワクチン等の開発に極めて有用と思われる。

論文審査の結果の要旨

ヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）の細胞指向性及び感染性は限られており，動物での感染に関する報告もほとんどなされていない。また，ウイルスの病原性や潜伏感染，再活性化のメカニズムは知られておらず，そのためにもこのウイルスの感染実験動物モデルの開発が重要と考えられている。この研究では，cynomolgus monkey及びafrican green monkeyにHHV-6を接種したところ，このウイルスに対する免疫反応と共に，末梢血単核球，リンパ節，及び脾臓においてHHV-6 DNAの存在が検出できた。このことはこれらの動物内でHHV-6が増殖すること，及び潜伏感染を起こす可能性を示している。cynomolgus monkeyやafrican green monkeyなどの霊長類では，ウイルス感染に対してヒトの場合とよく似た反応を示すことから，これらの動物モデルはHHV-6の感染状態の評価として役立つと考えられ，抗ウイルス剤やワクチンの開発のために非常に有用であると考えられ，学位の授与に値すると考えられる。