

氏名	渡邊和雄 わたなべかずお
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第424号
学位授与の日付	昭和48年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Electron microscopic studies of experimental viral hepatitis in mice (マウスにおける実験的ウイルス性肝炎に関する電子顕微鏡的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 高安正夫 教授 深瀬政市

論文内容の要旨

目的：ヒト肝炎ウイルスは電顕的にもまだ確実なものは認められていない。他のウイルスについても、肝組織との絡み合いに関する詳細な研究に乏しい。マウス肝炎ウイルスは、培養細胞においてその増殖の様式が電顕的に明らかにされている (David-Ferreira and Manaker, 1965)。そこでウイルス性肝炎の病態理解の一助として、本ウイルスとマウス肝組織、或いは肝細胞とのかかわり合いを電顕的に観察・検討するため、本研究を行なった。

材料および方法：マウス肝炎ウイルスのうち、MHV-PRI 株を、その感染マウス肝ホモジネートのサスペンションの形で使用した。第一回実験では、幼若 dd マウスの腹腔内に同ウイルスの約 3LD₅₀ を接種し、24, 48, 72 および 96 時間後に、それぞれ、3 ないし 5 匹ずつ屠殺し、その肝組織をパラフィン切片、H. E. 染色にて光顕的に、また、オスミック酸固定、ヴェストパル W 包埋、ウラニール・鉛二重染色にて電顕的にそれぞれ観察した。第二回実験では、同サスペンションを A/Jax 株幼若マウスに静脈内接種し、48, 56, 64 および 72 時間後に屠殺した。

結果：光顕的にも電顕的にも、第一回実験においては 48 時間後まで、第二回実験においては 64 時間後まで、何れも肝に特別な変化を示さず、ウイルス粒子も認められなかった。

72 時間後の肝組織においては、光顕的には両実験を通じ、好酸性変性を主体とする多数の壊死巣を生じ、Mallory 小体様の好酸球も多数出現した。同時期の電顕的観察では多数のウイルス粒子、およびそれに伴う細胞学的変化が認められた。ウイルス粒子は Disse 腔内に最も多く認められ、個々の粒子は envelope と nucleoid とから成り、全体の直径は約 80 m μ で従来の報告と一致する。pinocytosis により、ウイルス粒子が肝細胞内へ侵入する像も見られた。さらに、肝細胞細胞質内に出現した nucleoid 様の顆粒が、cisterna の内腔へ向って budding により、増殖する像も観察された。かかるウイルス増殖時の肝細胞においては、粗面小胞体はその平行配列を失い、断裂およびリボゾームの脱落も顕著であり、他方、滑面小胞体の密な集簇も認められた。糸粒体は中等度の変形・膨化を示すのみであった。同じ肝組織において、

高度の変性所見を呈する一群の肝細胞においては、細胞質が濃縮し、健全な粗面小胞体が残存せず、糸粒体も極度の変形・膨化を示し、且つ、ウイルス粒子は小空胞内に少数留るのみであった。また非常に特徴的な所見として、リボゾーム様顆粒の濃密な集合体が見られた。かかる肝細胞は、ウイルスの増殖、および放出を終え、変性より壊死に至る過程にあるものと推察された。一方、Kupffer 細胞においては、ウイルス粒子は大形の空胞内に多数存在したが、細胞小器官変性産物の共存することより、これらの空胞は phagosome と考えられた。

結論：マウス肝炎ウイルスは、マウス肝細胞において、細胞質内の cisterna 内腔へ向って budding する形式を以て増殖する。一方、Kupffer 細胞においては、食食の過程にあるものと考えられる。ウイルス増殖に伴う肝細胞小器官の変化は、小胞体において最も顕著である。さらにウイルス粒子放出とともに、リボゾーム様顆粒の濃密な集合など、特徴ある変化を伴いつつ、肝細胞は壊死に陥って行くものと推定される。

論文審査の結果の要旨

著者はウイルス性肝炎の病態を明らかにする一助として、マウス肝炎ウイルスの増殖とマウス肝組織あるいは肝細胞とのかかわり合いを電顕的に観察検討した。実験材料には幼若 dd マウスまたは A/Jax マウスを用い、その腹腔内または静脈内にマウス肝炎ウイルス MHV-PRI 株を、感染マウス肝ホモジネートのサスペンションの形で接種し、経時的に肝組織を光顕的ならびに電顕的に観察した。その結果、両実験を通じ、接種72時間後の肝組織において、好酸性変性を主体とする多数の壊死巣および Mallory 小体様の好酸球の出現を認め、電顕的に多数のウイルス粒子およびそれに伴う細胞学的変化を認めた。さらにマウス肝炎ウイルスはマウス肝細胞において細胞質内の Cisterna 内腔に向って Budding の形式で増殖し、perisinusoidal space に放出された後に Kupffer 細胞において食食されると考えられる所見を得た。一方ウイルスの増殖に伴う肝細胞小器官の変化は小胞体において最も顕著であり、ウイルス粒子放出とともにリボゾーム様顆粒の濃密な集合など特徴的な変化を伴いつつ肝細胞は壊死に陥ることを認めた。

本論文は、マウス肝炎ウイルスの増殖と肝細胞の変化との関係を明らかにしたものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。