Pathogenic factors in the later pulmonary phase of Angiostrongylus cantonensis-infected rats

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石井, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1323

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　４６号	学位授与年月日	昭和６３年　５月１３日
氏　名	石　井　　明		
論文題目	Pathogenic factors in the later pulmonary phase of Angiostrongylus cantonensis-infected rats (広東住血線虫感染ラットにおける肺寄生後期の病態とその病因について)		

医学博士　石井　明

論文題目

Pathogenic factors in the later pulmonary phase of *Angiostrongylus cantonensis*-infected rats

（広東住血線虫感染ラットにおける肺寄生後期の病態とその病因について）

論文の内容の要旨

広東住血線虫はラット類を好適宿主とする寄生線虫である。非好適宿主であるヒトが感染した場合、好酸球性髄膜脳炎が惹起され、種々の神経症状を呈する。日本住血吸虫等の血液・組織寄生虫感染における宿主の病態については、これまでに多くの研究がなされている。しかし、本線虫についてみると、脳組織病変についての詳細な研究に比較して、肺組織病変については、必ずしも十分な研究はなされていない。本線虫は近年新しく見出された寄生虫であるが、その病態は重篤であり、しかも分布が拡大しつつあることから、従来の寄生虫種に加え、詳細に病態とか宿主・寄生虫関係を追究する必要がある。特に肺病変の病因を追究することは、寄生現象の根本を追究し本線虫症の疫学、病態を把握する上から極めて重要である。また、本症に対しては未だ効果的な治療薬はなく、化学療法に関して興味が向けられており、好適・非好適宿主を用いての研究が進められている。このような観点からの動物実験において、薬効が認められずに死亡した感染ラットに、肺病変とともに体重の著しい減少が生じた。従って、肺病変の因果関係を追究することは化学療法の研究においても重要な基礎的事項といえる。そこで、これら両面にわたる基礎的知見を得ることを目的として、感染後期のラットについて肺寄生時期における本線虫の病原作用と肺病変との関係、および体重の変化との関係などを追究した。

まず、感染させた第3期仔虫（L3）の数と肺病変の程度の関係を検討するため、5－40虫感染ラットの体重の変化および糞便中への第1期仔虫（L1）排出数の変化を経時的に観察した。剖検時における体重、心・肺重、回収虫体数およびL1の累積数の間での相関関係についてみると、ラットの体重と雌虫体数、およびL1累積数との間に高い負の相関が認められた。肉眼所見からみると、肺病変は、寄生数が増加するにつれて範囲が広がり、程度も激しくなる傾向が認められた。次に、肺重と体重との間には負の相関があり、肺重は雌虫体数およびL1累積数によって強い影響をうけた。

次に、感染虫体数一定の条件下において、L1の排出数を変化させ、ラットの体重および肺重に及ぼす影響をみるため、ガンマ線照射、並びに薬物（ivermectin）処理方法を用いた。すなわち、500－5,000 Rのガンマ線照射を受けたL1から発育したL3を40虫宛ラットに経口投与した実験系、および、L3を40虫感染させて、感染後5週目、ないし5、10、15週目にivermectin 2mg/kgを1回投与の実験系を用いた。これらの処置を施した場合、体重は、L1累積数および肺重に負の相関を示したが、回収虫体数との間には相関は認められなかった。また、肺病変と回収虫体数との間にも相関は認められなかった。一方、肺重とL1累積数との間に高い正の相関が認められたが、虫体数とは認められなかった。

従来、広東住血線虫感染ラットにおける肺寄生後期の病変は、寄生虫体数および感染期間に依存するとされていた。しかし、今回の結果からみると、むしろ虫卵ないし発育したL1が、主な病因となっていると思われる。一方、感染ラットで見られる体重の減少は、肺重の増加と密接な関係があり、この肺重の増加も虫卵あるいはL1の数に影響されているものと考えられる。従って、肺実質内の虫卵およびL1による肺病変が進み、呼吸機能の低下を引き起こし、その結果、体重減少を伴う宿主ラットの死を招くものと思われる。これらの知見は、体重の増減を薬効判定の基準のひとつに加えることが合理的であることを示している。また、虫卵ないし仔虫が主な病因となる難治性の血液・組織寄生虫症に対しては、殺成虫性の薬剤以外に成虫の生殖系を阻害する薬物が有効であることを、本研究は実験的に示した点でも意義あるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

広東住血線虫（Angiostrongylus cantonensis）は、太平洋地域に広く分布し、ラット類を好適終宿主とする寄生線虫である。本線中にヒトが感染した場合、重篤な好酸球性髄膜脳炎が惹起される。同地域より、この難治性寄生虫感染症の発症例が多数報告されている。分布域が拡大しつつある傾向も認められることから、病態と宿主ー寄生虫関係の詳細な追究が希求されている。申請者の研究は、この広東住血線虫の好適宿主であるラットへの感染実験である。特に、感染後期の肺病変に重点を置いて実験が行われた。申請者は、病態の指標とし得る諸因子を解析し、更に、肺病変と本線虫の生活環についての新しい知見に基づき新たな解釈を与えた。

申請者の得た結果を要約すれば：

(1) 本線虫の第３期仔虫（Ｌ３）の投与数を変えてラットに感染させ、体重および糞便中に排出される第１期仔虫（Ｌ１）数の経時的変化を追ったのち、剖検時の心、肺の重量、回収虫体数、およびＬ１の累積数について相関を求めると、雌虫体数、Ｌ１累積数と体重との間に高い負の相関が認められた。また、肺病変の進行とともに増大する肺重と回収雌虫体数、Ｌ１累積数には正の相関があり、肺重と体重との間には負の相関を認めた。

(2) 第１期仔虫期にガンマ線照射して生殖腺に障害を与えたＬ３を用いた感染実験、およびivermectin投与により可逆的に感染虫体の生殖腺の機能を抑制させた実験を行った場合、体重はＬ１累積数および肺重との間の負の相関を保ち、かつ、肺重とＬ１累積数との間の正の相関も保たれたが、体重と回収虫体数との間には相関がなく、肺重と虫体数との相関も失われた。即ち、肺病変は虫卵およびＬ１に関係すると推論された。

従来、この種の感染実験で指標とされていたのは、剖検後の肺重や回収虫体数であったが、経時的に変化をたどれる体重変動およびＬ１累積数が感染後の経過の指標となることを明らかにしたことは、今後の研究に貢献するところが大きい。また、本線虫感染ラットの肺寄生後期の病変は、寄生虫体数や感染期間に依存するとの従来の考えを改め、肺病変が虫卵およびＬ１に関係することを示したことは独創的である。更に、本研究は成虫の生殖系を阻害する薬剤等を用いる新たな治療法の有効性を示唆した。

申請者による以上の結果の発表に際し審査員より以下の質疑がなされた：

(1) Ｌ３のラットへの投与方法、
(2) 肺組織内虫卵および糞便中のＬ１の計数方法、
(3) 寄生虫の生活環と病態との関係、
(4) ガンマ線照射時のＬ１の生殖腺の発育段階、
(5) 肺組織内虫体のviability、
(6) Ｌ１の肺から糞便に至る経路、
(7) 胸部リンパ節あるいは気管支随伴リンパ組織に変化は認められないか、
(8) 感染動物の肺胞洗浄液中の細胞成分とそれらの免疫応答について、又、洗浄液中の液性成分について、

これらの質問に対する回答は学位授与に価する水準に達しており、本論文は医学博士の学位授与にふさわしい内容を備えたものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　西村顯治
副査　教授　菅野剛史　副査　教授　佐野基人
副査　教授　白澤春之　副査　助教授　佐藤篤彦