

〔灰石開第332号〕

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Histopathological classification of systemic
Mycobacterium avium complex infections in
slaughtered domestic pigs.

(食肉処理された家畜ブタにおける全身性の
Mycobacterium avium complex 感染の
組織病理学的分類)

氏 名 日比谷 健司 

論文要旨

【目的】 *Mycobacterium avium* complex (MAC) は環境常在菌であり、ヒトと動物に共通な病原体の一つである。これまでの分子疫学的研究から、遺伝子学的相同性に基づきブタとヒトが共通の感染源を有する可能性が示された。汚染された環境で集団飼育されたブタでは、局所のリンパ節炎が発生し、一部の個体では全身感染が生じることが知られている。しかし、その組織学的分類や菌株との関係に関しては十分に明らかではない。そこで我々は、ブタMAC症の病理組織学的特徴を明らかにし、ブタ分離株のヒトへの感染性と病原性の可能性を検討する目的で本研究を行った。

【材料と方法】 2002年から2004年にかけて沖縄県において食肉処理された約6ヶ月齢の肥育ブタ (n=403,792) から、組織学的にMACの全身感染が確認された個体 (n=276) を解析対象とし、病理組織学的検討を行った。また感染組織より菌の分離を行い、遺伝子学的に *Mycobacterium avium* と確認された菌株を用い、挿入配列IS1245に対する制限断片長多型配列による解析を行った。さらに分離された菌株のモルモットに対する病原性を調べた。

【結果】 病巣の体内分布を調べたところ、肺や気管といった呼吸器系よりも有意に肝臓 (98.9%) や腸管膜リンパ節 (98.2%) を主体に病巣が観察された。組織学的には、MAC感染に対して滲出性反応から増殖性反応まで広範囲にわたる肉芽腫ステージが存在した。感染病巣の細胞浸潤の解析により好酸球 (50.3%) と巨細胞 (39.9%) は、滲出性反応で特徴的に観察された。また各臓器間での組織型の変動をみた解析では、腸管膜リンパ節で示された組織型は、肝臓や体表リンパ節で維持される傾向が確認された。ブタで観察された各組織型から分離される菌株はブタに対する病原性が異なると仮定し、菌株の遺伝子型を調べたが、遺伝子型との関連性は得られなかった。またモルモットに対する感染実験では、ブタでの組織型に関わらず、すべての菌株で同様な増殖性反応を示した。

【考察】 MAC症の肉芽腫の組織学的特徴より、ブタでは短期間で石灰化を伴う進行した肉芽腫病巣が形成されることが考えられた。ヒトのMAC症では1年以上の期間を経て石灰化病巣が形成される。このような宿主の特異的反応の差は、免疫応答の種差に起因することが考えられる。しかし、個体により滲出性反応や好酸球の滲出が見られた事は、ブタが感染に対しアナジーの状態にあり、感染が全身に広がるものの、個体の成長とともに特異性免疫が成立することで、組織型が増殖性反応に変化すると考えられた。さらに今回の研究で、ブタ分離株がモルモットに感染性を示し、肉芽腫性病巣が全身性に形成されたことは、ヒトへの感染性、病原性を有する可能性が示唆された。今後、宿主の遺伝的素因や詳細な免疫学的な検討が必要である。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第2322号	氏名	日比谷 健司
論文審査委員	審査日	平成 21年 3月 6日		
	主査教授	村山 貞之		
	副査教授	上里 博		
	副査教授	宮崎 哲次		
(論文題目)				
Histopathological classification of systemic <i>Mycobacterium avium</i> complex infections in slaughtered domestic pigs.				
(論文審査結果の要旨)				
1. 研究の背景と目的				
<p><i>Mycobacterium avium</i> (<i>M. avium</i>) 感染症は、既往歴のない中・高年女性を中心に環境中より経気道的に感染することで発症する呼吸器疾患の一つである。しかし、HIV の流行とともに AIDS 患者に日和見的な全身感染の存在が明らかとなり、さらに先天的な細胞性免疫不全や IL-12/IFN-γ 経路異常、移植患者においても、骨や軟部組織を中心とした全身性感染の症例が集積され、幅広い臨床病型、および組織像を呈することが明らかとなってきた。しかしながら感染後、播種に至る機序に関しては十分に解明されていない。AIDS 患者では、経腸感染が主体であり、播種性ではあるものの肺病変を形成する率は低いことが知られている。このことから病原体あるいは、その病態が経気道感染とは異なる可能性がある。これまでの分子疫学的研究から、AIDS 患者に経腸感染する菌株は、ブタに感染する菌株に近く、易感染宿主が肺に感染する菌株とは遺伝子学的に離れている可能性が示されている。しかしながら経腸感染後の病態の進展様式に関しては十分に明らかにされていない。このような背景の下、著者らは、AIDS 症例の代替としてブタの播種性感染個体を用いて、経腸感染後の播種様式を明らかにすることを試みている。</p>				
2. 研究内容				
<p>沖縄県内で肥育されたブタ (n=403,792) から、組織学的に <i>M. avium</i> の全身感染が確認された 276 個体を解析対象とし、病理組織学的検討を行っている。また感染組織より菌の分離を行い、遺伝子学的に <i>M. avium</i> と確認された菌株を用い、挿入配列 IS 1245 に対する制限</p>				

断片長多型配列による解析を行い、さらに分離された菌株のモルモットに対する病原性を調べている。その結果、病巣の体内分布は、98%以上の個体で肝臓や腸管膜リンパ節を主体に肉芽腫性病巣が観察された。組織学的には、滲出性反応から増殖性反応まで広範囲にわたる肉芽腫ステージが存在するが、いずれの組織型も類上皮細胞の出現とリンパ球を主体とする炎症細胞の集族であり、かつ好酸球の集族を特徴的所見として認められた。組織型と遺伝子型との関連性は得られなかった。モルモットに対する感染実験では、ブタでの組織型に関わらず、すべての菌株で全身感染が成立し同様な増殖性反応が示された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究により、ブタで示された組織像の差は、感染時相の差を反映したものと考えられ、播種性感染したブタは細胞性免疫能を有していることが示唆された。このことから HIV 症例とは宿主の免疫学的な背景が異なる事が考えられるが、経腸感染後の播種様式は共にリンパ行性が主体であることが示された。今後、その播種に関わる分子機構を明らかにすることで、HIV 感染者や免疫抑制を受ける患者で *M. avium* の播種を予防する事を目的とした治療への応用の可能性も示唆される。本研究はブタにおける *M. avium* 感染症の病態を解析することにより、AIDS 患者における *M. avium* 感染症の病態を探ろうとする独創的な研究であり、その学術的意義は極めて高い。

よって、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。