（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論文題目

Experimental myelitis in BALB/cN and C57BL/6N mice caused by herpes simplex virus type 1 compared with herpes simplex virus type 2

（単純ヘルペスウイルス１型によってBALB/cN とC57BL/6N マウスに起こした実験的脊髄炎、単純ヘルペスウイルス２型との比較 ）

氏名 仲里　巌 印

目的：単純ヘルペスウイルス(HSV)による脊髄炎は2型による人体例の報告が多く、1型ウイルス(HSV 1)によるものはごく少数だけである。我々は2型ウイルス(HSV 2)をマウスの腹腔内に投与すると、実験的脊髄炎が起こることをすでに報告している。しかし検索した限りでは、HSV 1の投与により、実験的脊髄炎を起こした報告はみられない。そこでHSV 1の投与によって実験的脊髄炎が起こるかどうかを病理学的に検討した。

方法と動物：使用したHSV 1は標準株であるMcIntyre,FおよびRKと最近沖縄で分離したR1株である。対象として、HSV 2の標準株SAVも使用した。動物はマウスを使用し、BALB/cN(HSV感受性あり)とC57BL/6N(HSV抵抗性）の腹腔内または足蹠よりHSV 1およびHSV 2を投与した。

結果:McIntyre株は病原性がもっとも強く、F株がもっとも弱かった。RK株とR1株は中等度の病原性であった。McIntyre株は、低い

濃度から濃いものまで、足蹠または腹腔内投与により、BALB/cNマウスに脊髄炎を惹起できた。RKとR1株は中から高濃度のウイルスを腹腔内投与し脊髄炎をおこす事が出来た。脊髄炎による後肢の麻痺と膀胱直腸障害が、観察されたが、死亡前３－５時間に見られただけであった。足蹠投与によってみられる症状は、腹腔内投与によるものと少し違い、直腸障害は明らかではなかった。RKとR1株の足蹠投与では、R1株を投与した１匹のみが症状を呈し、脊髄炎の組織像が見られただけであった。F株投与では何ら症状はみられず、脊髄炎の組織像も認めなかった。SAVの投与では早期に死亡し、脊髄炎の症状は明らかではなかった。

C57BL/6Nマウスの場合は、高濃度のMcIntyre株を腹腔内または足蹠に投与すると、脊髄炎をおこし、症状は死亡前６－７時間観察された。R1株では腹腔内に高濃度投与したマウス１匹のみが、症状を呈し、死亡前

約６時間観察された。HSV ２(SAV株)の腹腔内と足蹠投与により起こされる症状は HSV１より、症状が明らかで、期間（半日から一日）も長かった。組織学的にも McIntyre,RK と R1株投与により、脊髄壊死が明らかに観察された。しかし SAVによる病巣と比較すると、程度が軽く、散在性であった。大量の McIntyre株の投与でも、C57BL/6N の脊髄壊死巣は BALB/cNのものに比べて、小さかった。HSV1投与により死んだマウスの脳の神経細胞の核濃縮と浮腫は SAVによって、死んだものより、顕著であった。

結語：HSV １投与によって BALB/cN および C57BL/6N マウスに脊髄炎を起こすことが出来た。しかし、症状は HSV２を C57BL/6N投与したものに比べに短時間しか観察されず、脊髄壊死の程度も軽かった。他方 HSV ２では主に C57BL/6Nに脊髄炎がみられ、長時間観察された。脊髄壊死も強かった。

（別紙様式第７号）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	~~課程博~~ ＊ 第 号 論文博	氏名 仲里 厳
論文審査委員	平成 12 年 6 月 28 日	
	主査教授 福永利彦	
	副査教授 伊藤悦男	
	副査教授 田中勇逸	

（論 文 題 目）

Experimental myelitis in BALB/cN and C57BL/6N mice caused by herpes simplex virus type 1 compared with herpes simplex virus type 2

（単純ヘルペスウイルス１型によってBALB/cNとC57BL/6Nマウスに起こした実験的脊髄炎、単純ヘルペスウイルス２型との比較）

（論文審査結果の要旨）

上記論文に関して、研究に至る背景と目的、論文の内容とその学術的水準および研究の成果とその意義について慎重に審査し、下記のような審査結果を得た。

１．研究に至る背景と目的

単純ヘルペスウイルス(HSV)による脊髄炎は２型による人体例の報告が多く、１型ウイルス(HSV 1)によるものはごく少数だけである。著者らは２型ウイルス(HSV 2)をマウスの腹腔内に接種すると、実験的脊髄炎が起こることをすでに報告している。しかし、HSV 1の接種により、実験的脊髄炎を起こした報告はみられない。そこでHSV 1の接種によって、実験的脊髄炎を起こすことを試み、病理学的に検討した。

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。

（別紙様式第７号）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

２．論文の内容と学術的水準

HSV 1の標準株であるMcIntyre, RKおよびFと最近沖縄で分離したR1株を使用した。対象としては、HSV 2の標準株Savage株も使用した。動物はマウスを使用し、BALB/cN(HSV感受性あり）とC57BL/6N(HSV抵抗性）の腹腔内および足蹠よりHSV 1およびHSV 2を接種した。

McIntyre株は病原性がもっとも強く、F株がもっとも弱かった。RK株とR１株は中等度の病原性であった。病原性はBALB/cNマウスで強くみられ、C57BL/6Nマウスはウイルスに抵抗性を示した。F株接種では二つの系統ともに、死亡はみられなかった。

低から高濃度のMcIntyre株の腹腔内接種によりBALB/cNとC57BL/6Nマウスに実験的脊髄炎が起こることをを明らかにした。さらに、RKとR1株によっても少数のマウスに脊髄炎を認めた。さらに接種したHSV 1はベロー細胞を用い、再分離を行い、接種前のものと同じであることを確かめた。下肢の麻痺や膀胱直腸障害の脊髄炎の症状はC57BL/6Nマウスの方がBALB/cNマウスより長期間観察された。足蹠へのHSV 1の接種で脊髄炎が起こるが直腸障害は明らかでなかった。脊髄炎を起こし死亡したマウスの脊髄は、壊死巣がみられた。脊髄の壊死巣は主に、腰髄にみられた。壊死巣はBALB/cNマウスの方がC57BL/6Nマウスより広くみられた。壊死部には、in situ hybridization法でHSV 1 DNAが多量に検出された。脳には散在性に小さな壊死巣や点状出血がみられた。HSV 1接種により、死亡したマウスの脳と脊髄からは、HSV 1 DNAがPCR法によって検出され、Southern hybridization法で確認された。

HSV 1接種により、実験的脊髄炎が起こることを明らかにしたが、HSV 2の接種による実験的脊髄炎と比較すると、症状の観察される時間も短く、脊髄壊死の程度も軽い事を明らかにした。

以上の研究内容は、方法論的にみても、成果の上でも、国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

３．研究成果と意義

実験的にHSV 1をマウス腹腔内と足蹠より接種すると、脊髄炎の症状と組織像がみられる事をはじめて明らかにした。HSV 1による実験的脊髄炎のモデル動物を作製した報告は今回が初めてである。このモデル動物を使い、脊髄炎の発症のメカニズムを詳細に検討し、人の脊髄炎発症の仕組みに迫ることが出来ると考えられる。

以上の結果から、本論文は学位授与に十分値する内容であると判断した。