

学 位 論 文 題 名

鶏伝染性気管支炎ウイルスに起因する腎臓病変と
その病理発生に関する研究

学位論文内容の要旨

鶏伝染性気管支炎 (IB) は、コロナウイルス属に属する伝染性気管支炎ウイルス (IBV) を原因とする。本病は、当初は呼吸器病として発生したが、1960年代に入ってから以降、腎臓に著明な病変を形成し、高い致死率を示す病例が、世界的に発生するようになった。後者の病例は、腎親和性IBVに起因することが明らかにされている。その腎臓病変は多岐にわたり、腎症、腎炎、間質性腎炎などと症例別あるいは報告者によって病変名が異なる。このように病変が多岐にわたるのは、病変の時間的経過の把握が重要であることを示している。そこで著者は、IBVによる腎臓病変の形態学的特徴と病理発生を、経時的な変化を基にして明らかにする目的で本研究を実施した。

本研究では、最初にIBV感染鶏の腎臓におけるウイルス標的細胞を明らかにした。次いで、腎臓の宿主細胞におけるウイルスの複製様式並びに病理変化を超微形態学的に観察した。そしてさらに、IBVに起因する腎臓病変に対する強毒型伝染性ファブリキウス囊病ウイルス (IBDV)の影響について検討した。

第1章では、IBV感染鶏の腎臓病変、とくにその組織病変の推移とウイルス抗原出現との関連性について検討した。実験としては、2日齢のSPF鶏の鼻腔内に腎親和性IBV (MA-87株) を接種し、これらを接種後2日から20日まで経時的に剖検し、その気管及び腎臓を病理組織学的並びに免疫組織化学的に検索した。

感染初期には、気管粘膜にウイルス抗原出現とともに上皮の変性が観察され

た。その後、腎臓に強い病変が認められた。この病変は遠位尿細管から集合管にかけて主座し、これらの上皮細胞の腫脹、空胞変性・壊死、剥離とともに間質性炎症を示した。また、これらの病変は腎臓の皮質より髄質に優勢であった。免疫組織化学的には、ウイルス抗原は腎臓病変の形成に先行して出現し、下部ネフロンであるヘンレのループ尿細管、遠位尿細管並びに集合細管、集合管の上皮細胞に多く認められた。経時的には、腎臓病変は接種後4日でウイルス抗原陽性細胞の出現を伴って、集合管、集合細管、尿細管上皮細胞の変性、壊死に始まり、続いて間質に水腫性変化を伴う偽好酸球、マクロファージ、リンパ球浸潤が生じていた。接種後13日以後では、ウイルス抗原陽性細胞は消失し、尿細管、集合細管、集合管上皮細胞の再生とリンパ球、形質細胞の間質性浸潤が主体となった。

以上のようにウイルス抗原出現と組織病変の発現は概ね一致し、本ウイルスは腎臓に強い親和性並びに病原性を持ち、主に下部ネフロン、集合細管並びに集合管を障害すると解された。また、病変は、腎症、腎症一腎炎、間質性腎炎と推移することから、本病には管一問質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis) という名称が病名として適当と考えられた。

第2章では、IBV感染腎臓の標的細胞におけるウイルスの複製様式並びに宿主細胞の超微形態学的変化を明らかにする目的で、第1章と同一のIBV接種材料を2日齢のSPF鶏の鼻腔内に接種し、接種後2日から20日まで腎臓におけるウイルス感染上皮細胞について電顕的に検索した。その結果、感染鶏の腎臓組織において、ウイルス粒子の存在する感染上皮細胞が接種後4日から13日にかけて観察された。集合管、集合細管、遠位尿細管及びヘンレのループ尿細管は、近位尿細管に比べ、ウイルス粒子の複製が優勢で、これによる細胞小器官の変化が著明であった。すなわち、ウイルス粒子はエンドサイトーシスにより、宿主細胞に侵入していた。感染上皮細胞は、初期には腫大し、リボゾームの増加、粗面小胞体並びにゴルジ装置の発達を示し、ウイルス粒子が活発に複製していた。ウイルス粒子の出芽像は、主に粗面小胞体の小胞体膜で見られ、まれに外側核膜でも観

察された。ウイルスの複製に伴い、小胞体、ゴルジ装置の拡張と空胞形成が目立ち、その中に多数のウイルス粒子が認められた。ときに細胞質に1層の限界膜で囲まれ、内部には多数のウイルス粒子並びに高電子密度の微細顆粒が充満しているウイルス電子密度小体が認められ、変性したウイルス粒子を含む自己貪食空胞も観察された。ウイルス粒子は、上皮細胞の自由表面からエキソサイトーシスあるいは細胞膜の崩壊により放出されていた。感染上皮細胞は、末期には腫大して崩壊していた。これに対して、IBVが感染した近位尿細管上皮細胞においては、細胞質にリボゾームの増数は認められたものの、粗面小胞体に乏しく、ウイルス粒子の出芽像並びにウイルス粒子も少なかった。

以上の所見から、腎臓におけるIBVの標的細胞は、主に下部ネフロン並びに集合管系の上皮細胞であるとみなされた。このようなIBVの細胞親和性は、それらの細胞が分泌型細胞に属し、蛋白質を合成する粗面小胞体、ゴルジ装置などがよく発達した細胞であることに基づいていると解された。

第3章では、IB腎臓病変の病理発生に対する生体防御能の関わりを知る目的で、実験的に7日齢のSPF鶏にIBDVを接種し、その14日齢の感染耐過鶏と同日齢の無処置SPF鶏にIBVを接種した。そしてIBV接種後30日まで気管及び腎臓病変を、経時的に病理組織学的並びに免疫組織化学的に比較観察した。

IBDV+IBV接種群は、20% (8/40羽)の死亡率を示したが、IBVのみ接種群には死亡は見られなかった。IBVによる臨床症状と気管及び腎臓における肉眼病変は、ともにIBDV+IBV接種群が重度で、持続期間も長かった。感染初期の気管及び腎臓の組織病変としては、IBDV+IBV接種群並びにIBV接種群双方とも同質の急性病変を示した。しかし、それらの病変程度は、前者が後者におけるより著明であった。感染後期の腎臓病変は、IBV接種群ではリンパ濾胞様構造形成を伴った慢性間質性腎炎を示したのに対し、IBDV+IBV接種群は変性した尿細管を取り囲んだリンパ球浸潤及び線維化を特徴とする慢性活動性腎炎を呈した。すなわち、IBDV+IBV接種群はIBV接種群より、長期にわたっての病変の持続を示し

た.

免疫組織化学的検索では, IBV 抗原陽性反応は, 感染初期に気管の粘膜上皮細胞に見られ, その後, 腎臓の下部ネフロン, 集合細管並びに集合管の上皮細胞に検出された. 抗原陽性細胞は, IBDV+IBV接種群ではIBVのみ接種群より, 多数かつ長期に観察された. IBV感染後期のIBDV+IBV接種群に見られた慢性活動性腎炎像を呈する腎臓組織にも, IBV抗原陽性細胞が認められた.

以上の所見から, IBVに感染した免疫欠損鶏はある一定期間にわたってIBV持続感染を示し, その病変として慢性活動性腎炎が継続していた.

学位論文審査の要旨

主査	教授	板倉	智敏
副査	教授	橋本	晃
副査	教授	喜田	宏
副査	教授	岩永	敏彦

学位論文題名

鶏伝染性気管支炎ウイルスに起因する腎臓病変と その病理発生に関する研究

鶏伝染性気管支炎（IB）は、コロナウイルスに属するIBウイルス（IBV）を原因とする。本病は呼吸器病を主とするが、やや高い致死率を示して腎病変を形成する病型もある。後者は腎親和性IBVに起因するが、病変が多岐にわたることから、腎症、腎炎、間質性腎炎などと、症例別あるいは報告者によって病変名が異なる。そこで申請者は、腎親和性IBV（MA-87株）をSPF鶏雛に接種し、腎病変の形態学的特徴と病理発生を、経時的变化を基にして明らかにした。

最初に、IBV感染雛の腎の組織病変の推移とIBV抗原出現との関連性を検討した。その結果、基本的病変は変性・壊死性変化で、これが下部ネフロン（ヘンレのループと遠位尿細管）と集合管系（集合細管と集合管）に出現した。この病変は、進行と共に炎症性反応を伴い、間質にはリンパ球ならびに形質細胞浸潤が目立った。要するに、IBVによる腎病変は尿細管腎症、尿細管腎症－尿細管腎炎、間質性腎炎と推移した。IBV抗原は、上記の下部ネフロンならびに集合管系の病変に一致して出現していた。

次に、IBV標的細胞におけるIBVの複製様式ならびに細胞小器官の変化を超微形態学的に検索した。その結果、感染初期にはリボゾームの増加、粗面小胞体ならびにゴルジ装置の発達が見られ、IBVの出芽像は粗面小胞体の小胞体膜で主に認められた。IBV増殖に伴って、小胞体ならびにゴルジ装置の拡張と空胞形成が目立ち、IBV電子密度小体あるいは自己食空胞も形成され、細胞は崩壊していた。また、IBVの細胞親和性が下部ネフロンと集合管系であることは、これらの細胞が分泌型細胞に属するからであることも注目された。

最後に、IB腎病変の推移に対する生体防御能の関わりを検討した。このために、あらかじめ伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（IBDV）を感染させて液性免疫を抑制した雛にIBVを接種し、組織学的ならびに免疫組織学的に観察した。この結果、免疫抑制は、IB腎病変の程度を強くし、IBV抗原を伴った病変を持続させた。現在、野外にはIBDVが広く蔓延しており、その病態は野外の実状を示すものと解された。

以上の成果は、IBVによる病態と病変の病理発生に大きく貢献する。よって審査員一同は、陳 秉躍氏が博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。