

学 位 論 文 題 名

いわゆるトリの神経膠腫の病原因子に関する研究

学位論文内容の要旨

鳥類では神経膠腫が発生することは非常に稀であるが、いわゆるトリの神経膠腫と呼ばれる疾患が存在する。この疾患は散在性非化膿性髄膜脳炎を背景に星状膠細胞が多発性結節性に増殖することを特徴とする。その原因は不明で、本態についても炎症か腫瘍か確定されずに現在に至っている。本疾患は1935年に鶏の神経膠腫として初めて報告され、以後、星状膠細胞腫 astrocytoma、流行性グリオーシスならびに星状膠細胞腫 epizootic gliosis and astrocytoma といった様々な疾患名が付けられてきた。発見当初は星状膠細胞の増殖が顕著であることを理由にこの疾患は腫瘍であると考えられていた。その後、本疾患の星状膠細胞の増殖を腫瘍性とみなした場合に炎症像の説明が付かないこと、実験的および自然発生性のトキソプラズマ感染症でも本疾患の併発が見られたこと、鶏群に本疾患の小流行的な発生が認められることを根拠に本疾患は慢性の炎症性変化に伴う星状膠細胞の反応性増殖と考えられるようになった。しかし、炎症性疾患とみなした場合、慢性炎症の直接的な原因ばかりでなく、炎症後に起こる星状膠細胞の自律性増殖の原因についても十分な説明はなされていない。このような理由から本疾患は「いわゆる so-called」を付して表現されるのが一般的となっている。

我が国では1996年に動物園で飼育されていたチャボ (*Gallus gallus domesticus*) にいわゆるトリの神経膠腫の初発例が発見された。このチャボの脳病変は今までに報告されている本疾患の組織像と一致していた。このチャボの病理組織学的検索から、脳の結節性病変は星状膠細胞ならびに間葉系細胞の増殖と血管増生からなる膠性間葉性混合腫瘍であることが示唆された。さらに、これらの結節内にトリ白血病ウイルス (avian leukosis virus; ALV) の抗原が存在したこと、超微形態学的にレトロウイルス様粒子が確認されたことから、本疾患はALVに起因する腫瘍であると推察された。

そこで、本疾患と感染性病原因子の関連性を調べるため、本疾患脳病変の伝播性を検討し、その病原体の分離を試みた。また、本疾患に関連した一般諸臓器の病理組織学的変化を検索し、本疾患病原体の中樞神経系以外の諸臓器に対する病原性を検討した。さらに、本疾患の結節性病変に出現する膠原線維の由来を明らかにするため初期の結節性病変を超微形態学的に検索した。

最初に本疾患脳病変の伝播性を検討するため、本疾患罹患チャボの脳乳剤を1日齢のチャボおよびWL・M/O (C/O) 系 specific pathogen-free 白色レグホン (以下、SPF 鶏) の脳内に接種し、病理学的検索を行った。さらに本疾患の脳病変を示したSPF 鶏の脳乳剤を鶏胎子線維芽細胞 (chicken embryonal fibroblasts; CEF) に接種し、その培養上清を1日齢のSPF 鶏に脳内接種した。本疾患罹患鶏脳乳剤接種群のチャボ全例とSPF 鶏16羽 (89%) に非化膿性脳炎が発生した。また、これらのトリのうち18羽のチャボ (82%) と5羽のSPF 鶏 (28%) には星状膠

細胞からなる多発性結節が脳内に形成されていた。これらの星状膠細胞は免疫染色で ALV 抗原に陽性を示した。サザンブロット法では本疾患罹患チャボ脳乳剤接種群の SPF 鶏の脳と、本疾患罹患チャボの脳乳剤を接種した CEF の両者の DNA から ALV プロウイルス DNA が検出された。超微形態学的検索では径約 100 nm のおたまじゃくし (tadpole) 形の粒子が本疾患罹患 SPF 鶏の脳乳剤を接種した CEF の培養上清から検出され、さらに CEF の細胞膜からは C 型レトロウイルス粒子の出芽形態と類似した像が確認された。また、本疾患の原因ウイルスのプロウイルス DNA が検出された。これらの成績から、本疾患に特有の結節性病変は罹患組織の脳内接種により他の個体へ伝播し、その病原体は ALV であることが実験的に証明された。

次に本疾患罹患チャボの脳乳剤を接種した SPF 鶏の一般諸臓器を病理学的に検索した。1 日齢の C/O 系 SPF 鶏の脳内に本疾患罹患チャボの脳乳剤を接種した。組織学的に 8 羽中 6 羽 (75%) の脳内に非化膿性脳炎が認められ、このうち 2 羽 (25%) に本疾患の特徴的病変が認められた。これら実験群の鶏の一般諸臓器、特に心臓にはリンパ球の過形成が認められた。これらリンパ球の過形成とは別に、8 羽全例にリンパ球性心筋炎が認められた。心筋細胞内には基質封入体も形成されていた。免疫組織学的に ALV 抗原が心筋細胞のほか、リンパ球過形成病巣内の細網細胞、腎臓のメサングウム細胞、血管平滑筋に検出された。これら組織のうち、特に心筋細胞はウイルス抗原に強陽性を示した。基質封入体もこの抗原に陽性を示した。以上の成績から、いわゆるトリの神経膠腫の原因ウイルスは特に心筋線維で複製する傾向があり、本疾患に関連して非化膿性心筋炎が起こることが示唆された。

次に初期の結節性病変の増殖性星状膠細胞と膠原線維の由来について検索するため、本疾患罹患チャボ 2 羽の結節性脳病変を超微形態学的に観察した。結節内には星状膠細胞が密に増殖していた。これら星状膠細胞の細胞質内にはミトコンドリアや粗面小胞体がわずかしき認められず、グリアフィラメントが豊富に存在した。これらの星状膠細胞は長い細胞質突起を持ち、隣接する突起は相互に複雑に交錯していた。また、血管周囲には星状膠細胞の増殖とともに線維芽細胞の増殖と膠原線維の増生が認められた。少なくとも初期の結節は星状膠細胞の腫瘍性増殖と血管周囲の線維芽細胞の軽度の反応性増殖から構成されていた。以上の成績は、増殖初期の結節性脳病変は神経膠性間葉性腫瘍ではなく、むしろ星状膠細胞腫と考えるべきことを示している。

以上の成績から、本研究によって、いわゆるトリの神経膠腫がトリ白血病ウイルスに起因するウイルス性疾患であり、本疾患に関連して非化膿性心筋炎が併発することが明らかとなった。また、超微形態学的検索により、本疾患の特徴的な結節性病変の初期像は「単純な」星状膠細胞腫であり、膠原線維は血管周囲の線維芽細胞に由来する反応性変化であることが推察された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司
副 査 教 授 小 沼 操
副 査 教 授 岩 永 敏 彦
副 査 助 教 授 落 合 謙 爾

学 位 論 文 題 名

いわゆるトリの神経膠腫の病原因子に関する研究

いわゆるトリの神経膠腫は散在性非化膿性髄膜脳炎を背景に星状膠細胞が多発性結節性に増殖する疾患である。その原因は不明のままで、本態についても炎症か腫瘍か確定されずに現在に至っている。本邦初発例の検索から、この病変はトリ白血病ウイルス (ALV) に起因する腫瘍であると推察された。そこで、本研究では本疾患脳病変の伝達性ならびに病変の性状を明らかにするため、実験病理学的検索を行った。

初めに、本疾患脳病変の伝達性を検討するため、1日齢のチャボと C/O 系 SPF 鶏の脳内に自然例の本疾患罹患チャボの脳乳剤を接種した。また、本疾患罹患 SPF 鶏の脳乳剤を鶏胎子線維芽細胞 (CEF) に接種し、その培養上清を 1 日齢の SPF 鶏に脳内接種した。これら実験群のチャボ全例と SPF 鶏 16 羽 (89%) に非化膿性脳炎が発生し、これらのうち 18 羽のチャボ (82%) と 5 羽の SPF 鶏 (28%) に星状膠細胞の多発性結節が形成されていた。この星状膠細胞は免疫染色で ALV 抗原に陽性を示した。サザンブロット法では実験群の鶏の脳と脳乳剤接種 CEF の両者の DNA から ALV プロウイルス DNA が検出された。また、脳乳剤接種 CEF とその培養上清の超微形態学的検索から C 型レトロウイルスに類似したウイルス粒子が検出された。以上の成績から、チャボに発生した本疾患は罹患脳組織を脳内接種することにより他の個体へ伝播し、その病原体は ALV であることが示唆された。

次に、本疾患罹患チャボ脳乳剤を接種した SPF 鶏を用いて、原因ウイルスの一般諸臓器に対する病原性を検討した。鶏の日齢、接種材料、接種法は上記実験に準じた。組織学的に 6 羽 (75%) の大腦に非化膿性脳炎が認められ、このうち 2 羽 (25%) には星状膠細胞の結節性病変が形成されていた。これら実験群の鶏の一般諸臓器、特に心臓にはリンパ球過形成が認められた。この変化とは別に全例に非化膿性心筋炎が発生していた。心筋細胞内には ALV 感染鶏に見られる基質封入体も形成されていた。免疫染色では、ALV 抗原が心筋細胞のほか、リンパ球過形成内の細網細胞、腎臓のメサングウム細胞、血管平滑筋に検出された。これら組織のうち、特に心筋細胞はウイルス抗原に強陽性を示し、基質封入体も同様であった。以上の成績から、本疾患の原因ウイルスは特に心筋線維で複製する傾向があり、本疾患に関連して非化膿性心筋炎が発生することが示唆された。

次に、初期の結節性病変の星状膠細胞と間質の膠原線維との関連性について検索するため、本疾患罹患鶏の結節性病変を超微形態学的に観察した。結節内には長い細胞質突起を持つ星状膠細胞が密に増殖し、細胞間に膠原線維の形成は認められなかった。血管周囲には線維芽細胞の増殖と膠原線維の増生が認められた。以上の成績から、初期の結節に認められ

る膠原線維は血管周囲の線維芽細胞に由来していることが示唆された。従って、増殖初期の結節性病変は神経膠性間葉性混合腫瘍ではなく、むしろ星状膠細胞腫であると推察された。

本研究から、いわゆるトリの神経膠腫がALVに起因するウイルス性疾患であり、これに関連して非化膿性心筋炎が併発することを明らかにした。また、超微形態学的検索から本疾患の結節性病変の初期像は星状膠細胞腫であることが明らかにされた。よって審査員一同は、岩田奈織子氏が博士(獣医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。