

# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 川 島 健 司

ある特定の微生物が病気を呈する宿主から検出されるが、その微生物の単独接種ではかならずしも病気が再現されないという、従来のコッホの条件に当てはまらないような疾病が増加している。これらの疾病に関する微生物は、他の微生物、宿主および環境要因の関与により症状を顕在化させていると考えられ、このような疾病は日和見・混合感染症と呼ばれている。豚肺炎の多くは、日和見・混合感染症の範疇に入ると考えられているが、その詳細は不明である。

本研究では、コッホの条件に当てはまらないようなヒトおよび家畜の日和見・混合感染症における発病機構の解明の一助とするために、近年、新しく検出された豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス (PRRSV) の関与する豚肺炎の発病機構における本ウイルスと他の病原微生物との相互作用ならびに PRRSV 感染に対する宿主の細胞性免疫能の検討を行った。

まず、PRRSV 感染豚の肺炎重篤化に関与する微生物因子を検索するために、野外で重篤な呼吸器症状を示す豚の肺炎病変から病原微生物の検出を行った。その結果、検査した豚肺炎に共通して病変内から PRRSV とともに *Mycoplasma hyorhinis* が分離された。また、*M. hyorhinis* 抗原が PRRSV 抗原と同一病変内から検出されたことで、上部気道の正常細菌叢の一員として *M. hyorhinis* が肺炎に随伴して検出されるという従来の考え方よりも、むしろ *M. hyorhinis* が PRRSV による肺炎形成により密接に関与していると推量された。また、ブタサイトメガロウイルス (PCMV) が、PRRSV の検出される重篤な豚肺炎病変と PRRSV が検出されない軽微な肺病変とでは異なった部位に感染していたことから、PCMV か PRRSV の関与する豚肺炎の病変重篤化に関与していることが考えられた。

次に、PRRSV 単独接種および PRRSV と *M. hyorhinis* の混合接種試験を行って、豚肺炎における PRRSV と *M. hyorhinis* との相互作用の解析を行った。PRRSV 単独接種豚では、いずれの豚も PRRSV の増殖による間質性肺炎がみられたが、そのほとんどの豚では重篤な呼吸器症状は認められなかった。しかしながら、接種豚の 1 頭が重篤な呼吸器症状を現し死亡した。この豚の肺から *M. hyorhinis* が多量に分離され、肺病変内から多数の PRRSV 抗原と *M. hyorhinis* 抗原が検出された。次いで、無菌豚に PRRSV と *M. hyorhinis* を接種時期を変えて混合接種した結果、両微生物の単独接種群ならびに PRRSV 前接種 *M. hyorhinis* 接種群では軽微な呼吸器症状を示したのに対し、*M. hyorhinis* 前接種 PRRSV 接種豚群では全頭が重篤な呼吸器症状を示し、瀕死ないし死亡した。これらの豚肺においては、PRRSV 前接種 *M. hyorhinis* 接種群や PRRSV 単独接種群に比べて、肺胞性肺炎と細気管支炎の量的な増大に加えて、血栓形成による出血といった質的な病理変化が加わり、より重篤な肺炎が形成されていた。また、これらの豚の肺病変内から、PRRSV 前接種 *M. hyorhinis* 接種群や PRRSV 単独接種群に比

べて、両微生物がより多量に検出された。以上のことから、PRRSVの肺病変重篤化においては *M. hyorhinis* の感染時期が重要で、*M. hyorhinis* が前感染することにより両微生物が肺内において相乗的に作用して PRRSV の肺炎を重篤化させていることが示唆された。

次に、PRRSV 感染豚の細胞性免疫能を解析するために、PRRSV 感染豚におけるリンパ球サブポピュレーションの変化を調べた。まず、野外 PRRSV 感染豚の末梢血においては、CD2 陽性細胞ならびに CD8 陽性細胞数が増加して CD4 陽性細胞数が減少しており、その結果、CD4 + / CD8 + 比の減少が認められた。次いで、PRRSV 接種豚では、接種 3 日後に全リンパ球数ならびに各リンパ球サブポピュレーション数の減少が一過性に認められた後、接種 14 日後まで CD4 陽性細胞数の減少と接種 28 日後ならびに 35 日後の CD8 陽性細胞数の増加が認められ、CD4 + / CD8 + 比の減少が接種 3 日後から 28 日後まで認められた。次に、末梢血でのリンパ球サブポピュレーションの変化要因の解析を行った。PRRSV 感染豚と非感染豚間の胸腺ではリンパ球サブポピュレーションの割合に違いがみられず、また、PRRSV 接種末梢血単核球培養においてリンパ球サブポピュレーションの割合に変化が認められなかったことから、PRRSV が胸腺内 T 細胞分化やリンパ球に対する直接的な作用がないことが示唆された。一方、PRRSV 感染豚のリンパ組織におけるウイルス分布とリンパ球サブポピュレーションの変化においては、PRRSV はリンパ組織に感染しており、一部のリンパ組織では末梢血と同様の CD8 陽性細胞数の増加が PRRSV 感染豚の感染初期から認められた。よって、末梢血リンパ球サブポピュレーションの変化はリンパ組織でのウイルス感染による細胞の変動によって起きている可能性が示唆された。

以上本論文は PRRSV の関与する豚肺炎の発病機構の一部には、*M. hyorhinis* 前感染による両微生物の肺内での相乗作用が関与することを明らかにしたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）論文として価値あるものと認めた。