

## マレック病の感染と免疫II

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	藤本, 暁
巻/号	30巻10号
掲載ページ	p. 558-560
発行年月	1977年10月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



永堂 (1957). 2) COTTON, R.T. and ROARK, R.C. : *Indust. Eng. Chem.*, 20, 805(1928). 3) CANTWELL, G. E., et al. : *Am. Bell. J.*, 115, 96~97 (1975). 4) GOCHNAUER, T.A., J. CODRNER : *J. Apic. Res.*, 15, 63~65 (1976). 5) GORDON, R. E., et al. : *The Genus Bacillus*, USDA Washington D.C., 2040 (1973). 6) KIRBY, G.W., AFKIN, L. and FREY, C.N. : *Food Indust.*, 8, 450~451, 470, 480 (1936). 7) MICHAEL, A.S. : *Glean, Bee Cult.*, 98 (2) 102~104 (1964). 8) SCHRADER, H. and BOSSERT, E. : *Fumigant Composition*, U.S.,

Patent, 2037, 439 (1936). 9) SHIMANUKI, H., T. LEHNERT : *J. Econ. Entomol.*, 61, 1456~1457 (1968). 10) SHIMANUKI, H. (KNOX, D.A. & HERBERT, E.W.) et al. : *J. Econ. Entomol.*, 63, 1062~1063 (1970).

11) 清水 明, 長野整一 : 畜産の研究, 25, 64~76 (1971). 12) TABARLY, O. & E. MONTEIRA : *Bull. Apicol.*, 10, 33~42 (1967). 13) 内田和夫, 寺田 厚, 田中省三, 一幡良利, 長野整一 : 日獣大紀要, 21, 1~7 (1972).

技術講座

マ レ ッ ク 病 の 感 染 と 免 疫 (II)

マ レ ッ ク 病 の 病 理 発 生

藤 本 胖\*

I. は じ め に

マレック病 (MD) はヘルペス・ウイルスB群のマレック病ウイルス (MDV) によって起こるニワトリのリンパ細胞系細胞の増殖を特徴とする疾病で, 末梢神経のみならず, 内臓・諸臓器にしばしばリンパ腫を形成する伝染性・腫瘍性疾患である。MDVに対するニワトリの感受性は高く, 一般にほとんどのニワトリが容易に感染する。

感染経路は経気道による水平伝達で, 介卵伝達は認められない。いったん感染するとほとんど終生にわたってMDVを体内に保持し, 血中に抗MDV抗体を産出する。成熟ウイルス粒子が主に皮膚羽包表層上皮細胞で産生され, フェケとともに空中に散布されて感染源となっている。

MDの病理発生に関与する要因として, これまでウイルス株, ウイルス量, 感染経路, 遺伝的因子, 加齢因子, 移行抗体, 性, 胸腺機能等が影響していることが知られている<sup>1)</sup>。しかし, 感染と発癌の問題は未だ十分に解明されていない。そこで今回自家検索所見を中心にMDの病理発生について述べることにする。

II. 自 然 感 染

MDは一般に症候学ならびに疫学的に古典型と急性型が知られている。症状, 病変, 発病率および潜伏期に差異があるが, 本質的な差とはいえない。

末梢神経における病変の好発部位は腕神経叢および所属頸・胸部脊髄神経節, 腰仙骨神経叢および腰部脊髄神経節ならびに頸部迷走神経幹で, 病変は末梢神経の全長にわたって拡がることはなく, 神経根部にその出現率が高

い<sup>1)</sup>。

筆者ら<sup>1)</sup>は末梢神経における出現細胞種と病変特徴によりMDを基本的に2型に大別した。すなわち, 腫瘍性増殖性病変 (T型) と非腫瘍性反応性病変 (R型) とである。T型はさらに3型 (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>, T<sub>III</sub>) に細分した。T<sub>I</sub>型は主として均一な小型リンパ様細胞のみよりなっている。T<sub>II</sub>型はMDに頻発し, 大小各種のリンパ様細胞と一部に細網細胞を混じている。T<sub>III</sub>型は主として細網ないし未分化間葉性細胞よりなっている。R型は末梢神経に限られ, 小リンパ球と形質細胞浸潤があり, やや間質の水腫とシュワン細胞の増殖をともなっている。

WIGHT<sup>2)</sup>は病変を3型に分類し, I型は小リンパ球および形質細胞が大半で, 集塊状浸潤を示すものではリンパ芽球よりなり, 比較的軽微な水腫を特徴とする。II型はI型と対照的で, 水腫が強く, 線維化の傾向にあり, 浸潤細胞の大多数は形質細胞よりなり, 細胞に乏しく, 髄鞘変性が強い。III型はリンパ芽球様細胞を主とする腫瘍性増殖よりなる。これに対し PAYNE & BIGGS<sup>3)</sup>はMDの伝達実験を行ない, 3種病型に分類した。すなわち, A型はリンパ芽球様細胞の増殖, MD細胞 (blast cell の変性したもの) の存在, 脱髄およびシュワン細胞の増殖が特徴的である。B型は形質細胞および主として小リンパ球のび慢性浸潤よりなり, 一般に神経線維間の水腫, 時に脱髄とシュワン細胞の増殖が見られる。これはA型より炎症性の性格が強い。C型は形質細胞と小リンパ球の軽度の浸潤が特徴的で, B型のおだやかな型である。これらの分類の意義については著者によりそれぞれ見解を異にする。すなわち, T型→R型か, R型→T型に病変が推移するのか意見の一致を見ていない。現実にはT+R型が多く認められる。しかし病変特徴は類似し, 本質的には

\* 北海道大学獣医学部 (札幌市北区北18条西9丁目)

炎症性のもとの腫瘍性のもとの二つに分けられるようである。そのほか、中枢神経でも腫瘍性病変 (T型) の認められるものがある。内臓諸臓器・組織ではリンパ腫形成が各所に認められる (T型)。古典型では10%前後の出現率であるのに反し、急性型でははるかに高頻度 (60~70%) の出現率を示している。好発部位は<sup>1)</sup> 性腺 (卵巣および精巣) を始めとして、肝、脾、腺胃、肺、副腎、腎、腸、胸腺、ファブリキウス嚢 (F嚢)、漿膜、心および骨格筋である。時に皮膚で結節性病変を作るものもある。

最近MDのリンパ腫はその構成リンパ様細胞の約80%が胸腺由来 (Fリンパ球) で、残り約10%がF嚢由来 (B-リンパ球) であるといわれている。そこで走査電顕による胸腺細胞、末梢血リンパ球および末梢神経ならびに卵巣のMDリンパ腫の構成細胞を比較した。その結果、腫瘍性リンパ様細胞は表面に少許の切株状の小突起を持つも、概して平滑で、大型となっていた。これはMD腫瘍構成細胞が主としてT-リンパ球由来であることを示唆している<sup>6)</sup>。

### III. 実 験 感 染

1) 接種感染: MDVに対する移行抗体の存在は感染時、潜伏期を遷延させ、死亡率を減少させる。つい最近まで移行抗体を持つヒナを用いたMD実験が行なわれていた。その結果、母鶏からのMDV感染を排除することが不可能であった。そこで移行抗体のない、SPF鶏 (Line M) を使い、接種感染を行なった<sup>3)</sup>。供試ウイルスはMDV、JM株 (力価 80 PFU) で、接種して発症した鶏の全血 0.2 ml を1日齢ヒナの腹腔内に接種した。その結果、感染若齢ヒナに特徴的な急性症候群が認められた。すなわち、罹患ヒナは高度の貧血、骨髄の形成不全、リンパ様器官 (F嚢、胸腺、脾および盲腸扁桃等) の高度の変性脱落を来し、リンパ腫形成を見ることなく斃死するものも出現した。この急性反応は接種後6~8日目に出現し、リンパ様器官では高度のリンパ球の喪失と細網細胞ならびに大食細胞による置換、時にヘルペス・ウイルス感染に特徴的な合胞性巨細胞の出現が見られた。さらにこれらの細胞に核内および細胞質封入体の形成が見られ、viral antigen や naked virions が証明された。ウイルスは接種後8日目で降で全て回収され、沈降抗原は16日目で降陽転した。しかし、沈降抗体は陰性であった (観察48日目まで)。皮膚では16日目で降蛍光抗原が全て陽転し、核内封入体は12日目で降、13、14日を除き全て出現した。かかる「初期変性病変」が出現したのち、接種後2~3週目で特徴的な lymphoproliferative lesions (T型) が進展し、リンパ腫が各種臓器・組織に認められるようになった。結局このような顕著な2相性の変化が見られた。

2) 同居感染: 接種群と同居させて経時的な観察 (163日目まで) を行なった<sup>3)</sup>。同居感染では接種群のようなリンパ様器官における「初期変性病変」は出現せず、少しく様相を異にしていた。沈降抗原は23日目で降、蛍光抗原も皮膚、胸腺で23日目で降に出現し、ウイルスは32日目で降に回収された。沈降抗体は60日目で降に漸く出現した。皮膚の核内封入体は48日目で降と遅れて出現した、MDの特徴的病変は32日目で降に出現した。結局接種群に比し、病変の発現は約2週間位遅れていた。最近別途行なったニワトリのフケでMDを誘発した実験では、曝露後14日目で初めて皮膚に核内封入体とウイルス粒子の出現が証明された。このことは2週間のずれを説明するように思われた。

### IV. 脱 髓 性 病 変

MDはとくに神経と関連が深く、末梢神経では細胞浸潤と無関係に多かれ少なかれ水腫と脱髓性病変の随伴が指摘される。とくにR型病変がアレルギー性神経炎と類似することから、MD末梢神経の脱髓機序に早くから関心がよせられていた。そこで実験的アレルギー性神経炎 (EAN) および実験的Waller変性を試み両者とMD末梢神経の脱髓機序を電顕的に比較検討した。その結果、MDの脱髓病変を三つの category に分類した<sup>2)</sup>。category I はEANと類似し、原発性脱髓と思われた。単核性細胞およびリンパ球が神経線維間の小静脈を経て、シュワン細胞の基底膜囊内へ侵入し、myelin lamellae と接するまで、髓鞘は無傷である。その後髓鞘は局所的に崩壊し、単核性細胞は大食細胞となり、myelin debris を貪食し、清掃作業を行なってシュワン細胞と myelin lamellae をはがし、ついで myelin debris をとった大食細胞は基底膜を通して神経線維間に出て脱髓を完了するものと思われた。category II はWaller様変性で、初期は軸索の崩壊が顕著で、髓鞘変性はこれに遅れて出現する。シュワン細胞は出現した myelin debris を自己消化し、myelin debris が神経線維間に排出されるか、大食細胞によって清掃される。category III は水腫に基づくと思われるもので、一つはR型病変の神経線維間の水腫領域に接して見られる。髓鞘と軸索の間や、髓鞘内へ空隙を形成するもので、ややランヴィエ紋軸部に接して、水腫領域と交通していた。ほかの一つはMD病変とは無関係に見られるもので、神経周膜下水腫領域に見られる。かかる領域では多数の大食細胞が出現していた。myelin lamellae の外側が等間隔に離開するもので、水腫領域と outer mesaxon を通じて交通していた。いずれも水腫に基づく hydration で、myelinolysis を来すと思われた。MDでは category I が最も多く見られ、EANとの類似から脱髓機序に cell-mediated immune response が関与しているように思われた。

## V. 免疫抑制効果

MD感染初期に見られるリンパ組織の急性変性・壊死性病変は免疫不全を招来し、悪性リンパ腫形成に何らかの役割りを演ずる可能性が示唆されることから、人為的な免疫抑制がMDの病理発生にどのような役割りを演ずるか調べられた。幸いニワトリは液性免疫と細胞性免疫の2系統が確立されているので、F囊ならびに胸腺を除去することによって免疫効果を判定することが可能である。

孵化日に cyclophosphamide 12 mg 接種 (CY<sub>12</sub>) による化学的F囊除去と外科的胸腺除去+X線照射 (650 R) (TX)ならびに両者の併用による効果を検討した<sup>3)</sup>。そのうえで、同条件下にMDV (15日齢)を接種し(実験II)、接種しない前実験(実験I)と対比しながら経時的形態変化を観察した。その結果、実験IIではIよりもさらに高度なリンパ組織の形成不全が見られた。CY<sub>12</sub>+MDV群では胸腺依存域と胸腺に、さらにTX+MDV群ではF囊の形成不全が目立った。CY<sub>12</sub>+MDV群ではMD T型病変の発生が有意に低下した。TX+MDV群ではMD T型病変の発生が対照MDV単独接種群と大差が見られなかった(67%)。TX+CY<sub>12</sub>+MDV群ではリンパ組織の破壊が強く、死亡例が多発した。結局CY<sub>12</sub>はF囊ならびにその依存域を冒すのみならず、胸腺ならびに胸腺依存域にも初期に影響を与えることがわかった。

いっぽうMDV非接種鶏において、孵化時の胸腺摘出(TX)が形態および機能的にいかなる影響をおよぼすか観察した。ついで孵化時に胸腺摘出を行なったニワトリの胸腺依存性機能を検索後MD感受性若齢期(2週齢)(TX-2)およびMD抵抗性加齢期(8週齢)(TX-8)にMDVを接種し、胸腺摘出がMD発生にいかなる影響を与えるか検討した<sup>4)</sup>。その結果、MDV非接種鶏では体重の伸び悩みとリンパ様器官の退縮を来した。組織学的には胸腺依存域におけるリンパ球枯渇、減数、胚中心の

減数およびF囊依存域の発育遅延をもたらした。またF囊の退縮性変化も惹起した。機能的にはGVH反応およびPHA皮内反応の低下をもたらした。形態および機能的には日齢の進むとともに回復した。次に胸腺依存域の形態的回復の見られない2週齢時にMDVを接種されたTX-2群で接種後1週目にMDの「初期変性病変」が欠如し、その成立に胸腺の関与が示唆された。模擬胸腺除去後8週齢時にMDVを接種された(sh-8)群では接種後1週目MDの初期変性病変が観察され、感染が証明されたが、以後の腫瘍形成、神経病変および症状の発現に抵抗した。この加齢性抵抗はTX-8群では欠如していた。

## VI. む す び

MDの感染と発癌の問題は興味深く、発癌を制御する因子は大分わかりつつあるも、発癌の機転は依然としてわかっていない。MDの病理発生に細胞性免疫の演ずる役割りが重視されつつあるも、今後は広く液性免疫も含めてマレック病の本態を究明してゆかなくてはならないであろう。

### 主 要 文 献

- 1) FUJIMOTO, Y., NAKAGAWA, M., OKADA, K., OKADA, M. and MATSUKAWA, K.: *Jap. J. Vet. Res.*, 22, 80~94 (1971).
- 2) FUJIMOTO, Y. and OKADA, K.: *Jap. J. Vet. Res.*, 25, in Press (1977).
- 3) FUJIMOTO, Y., OKADA, K., KAKIHATA, K., MATSUI, T., NARITA M., ONUMA, M. and MIKAMI, T.: *Jap. J. Vet. Res.*, 12, 80~94 (1974).
- 4) GOTO, N.: *Jap. J. Vet. Res.*, 25, in Press (1977).
- 5) ICHIJO, K.: *Jap. J. Vet. Res.*, 24, 107 (1976).
- 6) OKADA, K. and FUJIMOTO, Y.: *Jap. J. Vet. Sci.*, 39, 175~179 (1977).
- 7) PAYNE, L. N.: *Analytic and Experimental Epidemiology of Cancer*, Ed. by NAKAHARA, W., et al., University of Tokyo Press., 235~257 (1973).
- 8) PAYNE, L. N. and BIGGS, P.M.: *J. Natn. Cancer Inst.*, 39, 281~302 (1967).
- 9) WIGHT, P.A.L.: *J. Comp. Path.*, 72, 40~48 (1962).

## 資 料

### アジア獣医師会連合 (Asian Federation of Veterinary Medical Association) の

#### 定款と附則 (第1回総会の提案内容) (II)

#### アジア獣医師会連合定款(案)

##### I. 機構の名称と本部

第1条 この連合体をアジア獣医師会連合(以下連合と略称)(Asian Federation of Veterinary Medical Association)という。本部をフィリピンにおく。

##### II. 目 的

第2条 この連合は職業および応用科学としての獣医学術の発展を目的とする。

第3条 この連合の目的は下記各項を具顕するところにある。

1. アジア域内各国の獣医師会、また未だ獣医師会の