

学 位 論 文 要 旨

獣医学 専攻 博士 課程

学籍番号 19185002

氏 名 田中 佑典



論文題目：*Trypanosoma equiperdum* 自然感染馬および実験感染マウスに関する病理学的研究

(Pathologic investigations on *Trypanosoma equiperdum* naturally infected horses and

experimentally infected mice) -----

要旨

媾疫は、*Trypanosoma equiperdum* の感染によって引き起こされる馬科動物の原虫病である。*T. equiperdum* は性交によって伝播され、感染したウマは様々な臨床症状を呈し、数カ月以上の経過を辿りながら徐々に衰弱し、致死率は 50%以上と推定されている。このように媾疫は慢性消耗性、致死性の疾患であるが、これまで媾疫罹患馬が示す症状や病変の病理発生機序や *T. equiperdum* の寄生戦略の解明を試みた研究はほとんどなく、媾疫の病態には不明な点が多く残されている。本研究では、媾疫の病態および *T. equiperdum* の寄生戦略を解明することを目的として、自然発生例の解析、およびマウス感染モデルの確立とそれを用いた解析を行った。

第 I 章では、媾疫罹患馬が感染後期～末期ステージに呈する四肢や顔面麻痺といった神経症状に着目した。これら症状は、末梢神経炎によって引き起こされると推察されているが、その末梢神経炎の病理発生機序は不明である。本章では、媾疫罹患馬 4 頭の全身の末梢神経に浸潤する炎症細胞を免疫組織学的に同定し、その免疫組織学的性状を罹患馬の感染ステージ（早期、後期、末期）間で比較した。その結果、浸潤する炎症細胞は T および B リンパ球とマクロファージであった。また T リンパ球では CD8⁺T リンパ球が CD4⁺T リンパ球よりも、マクロファージでは M2 マクロファージが M1 マクロファージよりも多かった。これらの免疫組織学的性状は、媾疫罹患馬の末梢神経炎が慢性炎症の性質を帯びていることを示唆するものであり、感染ステージ間で差は認められなかった。よって、媾疫罹患馬が神経症状を呈するのは感染後期ステージ以降だが、神経炎は感染後のかなり早期の段階で発生している可能性が考えられた。

第 II 章では、神経症状を含む、媾疫罹患馬が呈する症状や病変を再現するマウスモデルの確立を試みた。*T. equiperdum* の多くの株はマウスに感染せず、これまで媾疫のマウスモデルは確立されていない。本章では、モンゴルで新たに雄馬から分離された *T. equiperdum* IVM-t2 株を腹腔内投与で雌マウスに感染させ、全身組織を組織学的に解析した。その結果、感染マウスでは実験期間 60 日を通して、周期的に増減を繰り返す原虫血症が認められた。組織学的に感染マウスでは、媾疫罹患馬で認められるものと同一の組織学的特徴を有する末梢神経炎の再現には至らなかった。しかし、罹患馬で認められるものと組織学的に類似した膣炎および皮膚炎が感染マウスで認められた。したがって、*T. equiperdum* IVM-t2 株感染雌マウスは、媾疫の症状および病変の一部を再現できるマウスモデルとして、今後の病理学的および原虫病学的研究において有用な系になると考えられた。

第 III 章では、*T. equiperdum* IVM-t2 株を腹腔内投与で感染させた雄マウスの生殖器病変

に着目し、病理組織学的に解析した。また、媾疫の主要な症状の一つである貧血にも着目し、感染マウスでの再現性を検討した。その結果、感染マウスは実験期間 38 日を通して持続的に貧血を呈していた。また、罹患馬の精巣上体炎と組織学的に類似する精巣上体炎が感染マウスで認められた。虫体は主に精巣上体間質に寄生しており、ごく少数が精巣上体管腔内にも寄生していた。さらに免疫組織学的解析を実施したところ、多数の M1 および M2 マクロファージの間質における浸潤が明らかになり、M1 マクロファージ由来のサイトカインである TNF- α に対する陽性反応も炎症巣で確認された。感染マウスでは精巣上体管上皮細胞のアポトーシスが多巣性に観察され、同病巣では上皮細胞間の密着結合を形成する ZO-1 蛋白質に対する免疫染色の陽性反応も低下していた。また一部の個体では精子肉芽腫の形成も認められた。精巣上体間質に寄生するトリパノソーマは、性交感染するためには管腔内に侵入する必要がある。TNF- α は、アポトーシスを誘導し、ZO-1 の発現を低下させることが知られている。本章で得られた結果から、間質のトリパノソーマは TNF- α を分泌する M1 マクロファージの浸潤を誘導し、さらに TNF- α の組織侵襲能を利用して精巣上体の密着結合を傷害し、管腔内に侵入する可能性が考えられた。

第 IV 章では、自然界における *T. equiperdum* の性交感染をマウスで再現するために、腹腔内投与で感染させた雄マウスと無処置雌マウスの交配を試みた。残念ながら性交による虫体の伝播は成立しなかった。マウス間における虫体の性交伝播の成立に向けては、交配に用いるマウスの感染ステージを検討するなど、さらなる研究が必要である。よって現状では、腹腔内投与が *T. equiperdum* をマウスに感染させるための有効な手技であると考えられた。

本研究により、媾疫罹患馬の免疫組織学的解析から、罹患馬で認められる末梢神経炎の病態の一部が解明された。また、これまで未確立であった、媾疫の症状や病変の一部を再現できるマウスモデルを確立した。このマウスモデルを病理学的に解析することで、*T. equiperdum* の寄生および伝播戦略について新たな知見を提供した。