



# 論 文 内 容 要 旨

## 目 的

近年、免疫グロブリンに関する研究が進み、ウイルス感染における抗体反応をも免疫グロブリンの種類によつて、解析されつつある。ウイルス感染においては、一般に、感染初期には19S抗体が出現し、次に7S抗体が出現する。19S抗体はやがて漸減し消失するが、7S抗体は長い間にわたり存在する。しかし、インフルエンザ、パラインフルエンザの成人での実験感染では、19S抗体が感染の如何なる時期にも検出されないという報告がある。このインフルエンザ、パラインフルエンザの現象を説明する可能性として、次の三つの場合が考えられる。

- 1) ウイルス粒子の物理化学的構造の差異が免疫原性に差を与える。
- 2) ウイルス粒子そのものには免疫原性に差はないが、ウイルスの増殖する場(感染病理)の差異によつて、免疫担当細胞に到達する抗原刺激の量に差が生じる。
- 3) 成人の実験感染という人工的要因が原因であり、自然感染においてはこのようなことはない。

今回の実験はこれらの可能性の解明を目的として、ウイルス学的に同じMyxo及びParamyxovirusに属する、インフルエンザ、パラインフルエンザ、ムンプス、麻疹、R<sub>8</sub>ウイルスの自然感染における血中抗体の反応の差異を免疫グロブリンの種類によつて、比較解析した。

## 材 料 及 び 方 法

対象：患者はすべて国立仙台病院小児科を訪れた者である。

免疫グロブリンの解析法

- 1) 2-メルカプトエタノール法(2ME)法 処理血清及び0.2M 2MEを等量に混合し、37℃の恒温水槽で1時間反応させた後、HI反応は透析せずに直ちに行い、中和反応はセルロース膜チューブで一夜磷酸緩衝液(PBS)中で透析後、反応を行つた。
- 2) 蔗糖濃度勾配遠心法 日立55P-2A、ローターはRPS-40を使用、10%から37%までの蔗糖濃度勾配を作り、その上に処理血清を重層し、4℃、35000rpmで、16時間遠心した。作つた各分画は蔗糖をぬくためにセルロース膜チューブで一夜PBS液中で透析。
- 3) Immunodiffusion法：Hyland社のImmunoplateを用い、蔗糖濃度勾配法でわけた各分画をIgM、IgA、IgG、の三種の免疫グロブリンについて、同定及び定量を行つた。

各種ウイルスの抗体価測定法 インフルエンザ、パラインフルエンザ、ムンプス、麻疹においては、マイクロタイター法でHI抗体価を測定した。抗原としては、すべて10<sup>6</sup>CC/50cc、20分間音波処理したものをHA抗原として用いた。R<sub>8</sub>ウイルスは試験管法で中和抗体価を測定。

## 結 果

Myxo及びParamyxovirus感染症の抗体反応をIgM抗体の産生態度から見ると、大別して、2群にわけることができる。一つは、ムンプス、麻疹であり、他方は、インフルエンザ、パラインフルエンザ、R<sub>3</sub>ウイルス感染症である。麻疹、ムンプスでの抗体反応では、発病後3から4週以内の感染初期には、2M<sub>B</sub>感受性抗体、即ち、IgM抗体の産生が明瞭に認められた。このような抗体産生態度は、乳幼児でも認められた。年齢による差は認められなかった。一方、インフルエンザ、パラインフルエンザ、R<sub>3</sub>ウイルスの抗体反応では感染後の如何なる時期においても、2M<sub>B</sub>感受性抗体は検出されず、それを蔗糖濃度勾配遠心法で分画してみても、IgM抗体は検出されないが、検出されてもごくわずかであり、IgG抗体を陵駕することはなかった。この抗体反応を年齢を考慮してみると、インフルエンザの場合、成人ではIgM抗体は検出されないが、6ヶ月の乳児、6才の幼児ではIgM抗体が4倍という低い価ながら検出された。パラインフルエンザでは、年長児にはIgM抗体は認められなかったが、2ヶ月、6ヶ月の乳児では低いながら、IgM抗体が認められた。

## 考 察

同じMyxo及びParamyxovirusの自然感染において、IgM抗体産生態度に差のあることがわかった。即ち、ムンプス、麻疹では、明瞭なIgM抗体産生があるにかかわらず、インフルエンザ、パラインフルエンザでは、初感染と考えられる乳幼児においてのみ、わずかにIgM抗体の産生が認められ、年長児及び成人では全くIgM抗体が検出されないのである。又、R<sub>3</sub>感染では乳幼児でもIgM抗体は全く検出されないのである。この事実は先に示した三つの可能性の中でいずれを支持するものであろうか。3)の可能性、即ち、実験感染だからIgM抗体が産生されないとする考えは完全に否定された。残りは1)と2)であるが、著者は2)の可能性、即ち、増殖の場の相違によると考えたい。インフルエンザ、パラインフルエンザ、R<sub>3</sub>ウイルス感染はsurface infectionといわれ、ウイルス増殖の場は主として呼吸器粘膜に限定される。即ち、この群は再感染をくりかえすのが常であるが、インフルエンザ、パラインフルエンザの乳幼児で若干のIgM抗体が検出されたのは、初感染においては若干のウイルス血症が起ったことを暗示するものであり、再感染の場合には、殆んどウイルス血症が起らず、IgM抗体が産生されないものと考えられる。インフルエンザ、パラインフルエンザ、R<sub>3</sub>ウイルスにおいてIgM抗体が産生されにくいのはウイルス抗原がIgM抗体産生細胞に到達しないか、到達しても量が少く、刺戟が少いためではないかと思われる。これに反して、ムンプス、麻疹では、ウイルス血症がおこり全身性の疾患となる。即ち、高いIgM抗体産生を示す。ムンプス、麻疹の場合、多量のウイルス血症によって、抗原刺戟が抗体産生細胞に到達すると考えられる。

以 上

## 審 査 結 果 の 要 旨

哺乳動物に免疫原を注射すると最初にIgMが、つづいてIgGが血清中に出現するという知見はすでに確立されているが、ではヒトに於ける感染症、殊にSurface infectionのカテゴリーに入る呼吸器ウイルス感染症の際に果たして血清中にIgM、IgGという順序立つた抗体の出現が見られるか否か、長い間疑問であつた。

本論文はインフルエンザ、パラインフルエンザ、ムンプス、麻疹、RSウイルス感染症という5つのミクソウイルス疾患群をえらび、蔗糖濃度勾配遠心法を用いて患者血清の抗体分析を行ったものであり、その定量にはImmunodiffusion (IgGとIgMの鑑別)とHAI及び中和試験(ウイルス抗体価の測定)を併用した。その結果、インフルエンザ、パラインフルエンザ、RSの様なSurface infectionではIgMの検出は極めて僅かであること、またIgMがみつかったとしてもそれは乳児であることを明らかにし、更にムンプス、麻疹の様にViremiaを伴うgeneralized infectionではほぼ確実に感染早期にIgMを検出し得る事を明らかにした。

即ち従来、全身をめぐるにちがいない事を明らかにされているミクソウイルス感染症ではViremiaの経過中にIgM産生クローンを刺激する機会があること、他方呼吸器粘膜表面にとどまつて(surface infection)ウイルスが血中に流れこむ機会の少ないと考えられているミクソウイルス感染症ではIgG産生クローンに対する刺激の結果のみが血清中にあらわれる事を示唆し、且つ、後者にあつても個体発生的な見地からIgM産性がIgG産性に比べ比較的すぐれている乳児期にあつては若干のIgM抗体の見出される事を明らかにした点、多くの新知見に満ち、本論文は学位に充分値するものとする。