

氏名（本籍）	中村 義男		
学位の種類	博 士（生物科学）		
学位記番号	博 甲 第 9839 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on Pathophysiology of Sudden Cardiac Death-Type Strongyloidosis Using an Ovine Model (ヒツジモデルを用いた心臓突然死型糞線虫症の病態に関する研究)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学教授	博士（理学）	千葉 親文
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	澤村 京一
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	桑山 秀一

論 文 の 要 旨

本論文は、ヒツジにおける乳頭糞線虫症の発病過程に着目し、「ヒツジモデルを用いた心臓突然死型糞線虫症の病態に関する研究」を行い、その成果について述べている。

乳頭糞線虫 *Strongyloides papillosus* はウシ、ヒツジ、ヤギ、ウサギを宿主とする線虫である。小腸寄生の成虫（寄生雌虫）が単為生殖により産卵し、宿主体外で卵が孵化、脱皮して感染幼虫となる。感染幼虫は宿主の皮膚から体内に入り、体内移行（移行幼虫）した後に小腸に到達して成熟する。乳頭糞線虫は世界に広く分布するが明確な病原性はないとされてきた。1978 年から日本各地において、子ウシが前駆症状なく死亡する突然死が流行し、死亡ウシ糞便に多数の乳頭糞線虫卵が含まれることから乳頭糞線虫の濃厚感染が原因として疑われた。ウシを用いる再現実験の結果、感染幼虫 10,000 匹/体重 kg 以上の感染で突然死が発症すること、小腸寄生期に持続性洞性頻脈が発生し、最終的に心室細動に陥り死に至ることが明らかにされ、心臓突然死型糞線虫症と命名された。しかし、移行幼虫と寄生雌虫のどちらが発症原因であるか、また、みかけ上健康な時期に駆虫した場合に不整脈から回復可能であるか、不明のままであった。本論文で著者は、ヒツジにおける乳頭糞線虫症の発病過程を検証してヒツジ実験モデルを確立し、心臓突然死の原因発育期と心臓異常の回復性を解析して病態の一端を解明することを目的とした。

本論文の第一章で著者は、本症の研究に実験モデルとしてヒツジが利用出来るかどうかを検証するために、濃厚感染ヒツジの発病経過の解析を行っている。著者は、感染幼虫 1,000~32,000 匹/kg をヒツジに感染させ、糞便内虫卵数、血中の炎症性サイトカイン濃度を測定し、また 3,200 匹/kg 以上の各感染群 1 頭は心電図を記録した。著者は、1,000 匹/kg 感染群 2 頭は臨床異常なく生存したが、3,200 匹/kg 以上の感染群 11 頭は虫卵排出期の感染後 11~20 日に突然死したことを明らかにした。また、死亡個体に共通したサイトカイン濃度に変動はなく、心電図を解析した 3 頭は感染後 6~9 日から持続性洞性頻脈となり、死亡した。第一章で著者は、乳頭糞線虫の濃厚感染によりヒツジがウシと同様の経過で発症することが明らかになり、ヒツジを用いた実験モデルが確立されたと述べている。

本論文の第二章で著者は、心臓突然死型糞線虫症の原因発育期を特定するため、ヒツジ十二指腸内への寄生雌虫投与試験を実施している。乳頭糞線虫卵は宿主腸内で孵化しないため、寄生雌虫を腸内投与した動物の体内に移行幼虫は存在しない。著者は、ヒツジ3頭に感染ウサギから回収した寄生雌虫 $6\sim 27\times 10^4$ 匹/頭を、2頭に破碎乳剤 30×10^4 匹相当分を、1頭に培養液を十二指腸内投与し、心電図を記録した。その結果、培養液対照と乳剤投与例は投与直後に一過性の洞性頻脈が発現したのみであった。一方、生存寄生雌虫投与例は投与直後から持続性洞性頻脈となり、2~9日後に心室細動により死亡した。第二章で著者は、小腸内の寄生雌虫が不整脈を発生させる原因発育期であることが証明されたと述べている。

本論文の第三章で著者は、持続性洞性頻脈成立時に駆虫した場合の予後を解析することにより、本症に生ずる心臓異常の回復性について検討している。著者は、ヒツジ8頭に致死量の感染幼虫を感染させ、心電図を記録した。持続性の洞性頻脈に加え、PQ(心房から心室に至るP波/Q波の間隔)延長が発生した時点で5頭に駆虫薬を投与し、他の3頭は非投薬対照とした。別の1頭は非感染のまま投薬し、投薬が心電図に影響しないことを確認した。その結果、著者は、非投薬対照群は両不整脈が継続し、感染後12~14日に心室細動が発生して死亡したと述べている。また、感染投薬群は投薬後39時間以内に両不整脈が消失し、61時間以内に糞便内虫卵が陰性となり生存した。第三章で著者は、感染ヒツジの小腸内から寄生雌虫を排除することにより、持続性洞性頻脈とPQ延長が解消されることが明らかになり、本症の心臓異常は器質障害をとまなわない機能異常であることが示されたと述べている。

本論文において著者は、乳頭糞線虫を濃厚感染させたヒツジの発病経過について心電図を含めて解析し、ヒツジがウシと同様の経過で心臓突然死型糞線虫症のヒツジ実験モデルとなること、乳頭糞線虫の寄生雌虫をヒツジの十二指腸内に投与して心電図を解析し、本症における致死性不整脈の原因発育期が小腸内の寄生雌虫であることを明らかにしている。さらに著者は、致死量の乳頭糞線虫を感染させたヒツジに持続性洞性頻脈とPQ延長が発生した時点で駆虫薬を投与し、駆虫によってこれらの不整脈から回復可能であることを明らかにした。本論文で著者は、頻脈発生期の駆虫により治療できることを科学的に示したことから、心臓突然死型糞線虫症の発症回避が可能となったと述べている。

審 査 の 要 旨

本論文は、ヒツジを用いた乳頭糞線虫症の発病過程に着目し、(1)ヒツジがウシと同様の経過で致死性不整脈により心臓突然死型糞線虫症を発症すること、(2)小腸内の寄生雌虫が一連の不整脈の発症原因であること、(3)感染ヒツジに持続性洞性頻脈とPQ延長が成立した時点で駆虫薬を投与することにより両不整脈が消失し回復生存することを明らかにした。これらの研究成果は、消化管内の寄生虫が心機能を障害するという寄生虫学の新知見を提示するとともに、駆虫により治療が可能であることの科学的裏付けを示したもので、学術的にも大きな意義があるばかりでなく、新たな乳頭糞線虫症の治療法や改善薬などの開発の道を拓くもので、その功績は大きい。

令和3年1月25日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(生物科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。