総 説

ミンクのアリューシャン病

本 橋 常 正*

ALEUTIAN DISEASE OF MINK

Tsunemasa MOTOHASHI

Nippon Institute for Biological Science, Tachikawa

[受付: 3月3日, 1975年]

はじめに

約2昔前, ミンクの間で問題になりはじめた病の進展の緩慢な消耗性の致死の疾病は, それがアリューシャン・ブルー・ホックスの毛色によく似た鉛色の毛色をもつ新種のミンク, アリューシャン種によくみられることから, その名をとってアリューシャン病 (AD) と呼ばれ¹⁾, しばらくは遺伝病の範ちゆうにいれられていた²⁾. その後, 本病はウイルス性の感染病であるということをもつていくつかの証拠が挙げられるようになった³⁻⁶⁾. しかし, 形態学的には, いろいろの人が機会あるごとに本病罹患ミンクの組織の超薄切片を電子顕微鏡で観察しても, 既知の諸ウイルス感染組織にみられるようなウイルス粒子様の構造物は見いだされず, わずかに感染ミンクの腎上皮細胞内に 25nm のウイルス様構造の粒子を認めたという1報告⁷⁾があるのみで, これとても本病病原体との関係は明らかにしていない. 罹患ミンクは高ガンマーグロブリン血症⁸⁾を呈するにもかかわらず, その血清自体高い感染性を持ち⁹⁾, 中和反応はもとより¹⁰⁾, 補体結合反応でも特異性は認められず, 免疫グロブリンの産生も特定の抗原にむけられたものではなく, 形質細胞系の neoplastic な overgrowth の結果によるものであらうと考えられた^{11, 12)}. 感染ミンクの中には産生されるグロブリンがはじめは heterogeneous であるが, だいに homogeneous に変わっていくものが10~20%あることも¹³⁾この疑いをより深いものとした. しかし, 一方ではウイルスが抗体との複合体の形で存在することが知られ¹⁴⁾, 免疫グロブリンの中の一部のものは AD ウイルス抗原に対するものであらうと考えられた. なお, 病理

組織学的観察の結果は, 病変の形成に免疫現象が関与していることを示唆していた. これらの知見は一般の急性のウイルス感染のそれとは趣を異にしている. そんなわけで, 臨床的に潜伏期や経過が長い AD は slow virus diseases の1つとみなされ, また, 自己免疫病や膠原病などとの共通点のゆえにいくつかの人の慢性ウイルス病研究のモデルとも考えられた^{15, 16)}. しかし, 多くの人々の関心がよせられていたにもかかわらず, その本質は10数年の間ベールのかなたの存在であり, 実際問題としては, 依然としてミンク産業上の大きな脅威であつた.

近年に至り, AD は同じ slow virus diseases の中でも scrapie などとは異なり, 感染後1~2週という早い時期から, 病理組織学的変化¹⁷⁾もウイルス血症¹⁸⁾もあらわれはじめ, 時間の経過につれて特異的な各種の抗体反応もちやんとおこっていることが明らかになった^{19, 20)}. AD の性格を明らかにし, そのうえで本病に対する防疫方法を確立していくにはなお多くの研究がなされなければならないが, 病原体や免疫現象についてのある程度の知見が得られるに至つた今日, 今までの知見をふりかえつて, 今後の発展の足掛かりとしたい.

病 因

形 態

本病は無細胞ろ液によつて再現され³⁻⁶⁾, 病原体は50 m μ の孔径のグラドコル膜は通るが35m μ になると通らず¹⁸⁾, 95000G 1時間の遠心分離で感染性はほとんど沈殿に移行する²¹⁾, などの理由から, 本病病原体は小型ウイルスの1つであらうと考えられた. しかし, 血清中の病原体の多くが免疫グロブリンと結合しており, 抗血清を使つてグロブリンを沈殿させると, 感染性までも一緒

* 日本生物科学研究所

におちてしまうので¹⁴⁾、ろ過や遠心分離といった間接的手法で粒子の大きさを推定することには疑問の余地が残されていた。一時は本病原体の透析膜通過をうんぬんする報告があらわれ²²⁾、病原体の characterization は一段とむずかしくなつたかのようにみえたが、その後の研究で、この通過性は否定された²³⁾。この方面の研究は、affinity chromatography が利用されるようになって長足の進歩を示した^{24,25)}。本病は高ガンマーグロブリン血症を呈するので、大量の抗体の確保が容易であることも本法の応用を容易ならしめた一因であろう。chromatography によつて得られた感染性の eluate とそれに対する抗血清との間にできた沈降線部を電子顕微鏡で観察したところ、envelope をもたない正20面体のピコルナウイルス様の、径20²⁴⁾、または23²⁵⁾nm の粒子が認められ、それらは感染性をもっていることが確認された。

物理化学的性状

感染ミンクの血清をいろいろの方法で分画し、各分画の感染価を調べた実験によると²⁶⁾、電気泳動やセファデックス G-200カラムでは感染性分画を分離することはできず、DEAE セルローズの column chromatography の場合にかぎり感染性の分画が得られた。この分画は、pH 5.0~5.5、磷酸緩衝液0.25~0.30M に相当した。本病原体は、熱に対しては比較的強く、56°C 30分では感染価の低下はなく、60°C 30分で約 $1 \log_{10}$ 低下し、80°C 30分ではほとんど不活化した¹⁸⁾。部分精製した材料中の病原体は、エーテル、デオキシコール酸ソーダ、たん白質分解酵素（ペプシン、トリプシン、パパイン、ブローナーゼなど）では不活化されない²⁷⁾。感染組織の10%乳剤の遠心分離上清のミリポア膜ろ液の感染性は、300倍のホルマリンによつて、4時間で $2 \log_{10}$ 、また8時間では $4 \log_{10}$ 以上低下した¹⁸⁾。紫外線に対しても比較的弱い²⁸⁾。これらの点は同じ slow virus といわれる scrapie や mink encephalopathy の病原体が熱はもとよりホルマリンと紫外線とにきわめて強いのと対照的である。酸やアルカリに対する抵抗性については、まだ詳しく調べられてはいないが、0.05N 塩酸、0.05N 水酸化ナトリウムなどで25°C 2時間で不活化したといわれている²⁷⁾。しかし、pH 3に、室温で30分、さらしたが不活化しなかつたという報告もある²⁹⁾。部分精製材料は DNase や RNase によつてなんらの影響も受けず、裸の核酸ではないと考えられた²⁷⁾。感染脾からとつた DNA に感染性を認め、これが DNase で不活化されたことから病原体は DNA ウイルスであろうと考えた報告もあるが³⁰⁾、追試確認されていない。ガンマー線照射による不活化の成績から推定された分子量は 1.5×10^6 であつた^{24,31)}。affinity chromatography で得られた感染性分画には

RNA が証明されている²⁴⁾。なお、この affinity chromatography の場合、glycine-HCl で流しても NaCl で流してもともに感染性の eluate が得られ、電子顕微鏡下に同じ形状の粒子が認められていることから、異なつた affinity をもつ2種の粒子の存在が考えられる²⁴⁾。

抗原性

長い間検出することのできなかつた AD ウイルスの抗原性も^{10,11,26)}、供試材料の調製方法の改善によつて、証明可能となり、特異的な抗原抗体反応の起こることが、蛍光抗体法¹⁹⁾、補体結合反応²⁰⁾、沈降反応³²⁾などで明らかにされた。ともあれ、病原ウイルスは慢性感染ミンクの血清中の IgG によつて中和されず^{19,26)}、感染性をもつた病原体と抗体とが複合体の形で流血中に共存している¹⁴⁾。感染組織のホルマリン不活化ワクチンは本病の感染ないしは発病阻止に無力であるという報告がある³³⁾。しかし、上述の抗原性証明の場合にも経験されたように、抗原の調製法や量や試験の方法などについては、さらに検討が加えられなければならないであろう。なお、不活化ワクチンと病変との関係については後に改めて記載する。

病原性

本病はミンクの間だけに認められる感染症で、いずれの種類のミンクでも感受性をもっているが³⁴⁾、病の経過の長短軽重はその毛色の遺伝型に関係が深く、鉛色のアリューシャン種やこれと近縁のいわゆる blue mink (たとえばサファイア、パール、バイオレットなどのように毛色の遺伝子がそろつて劣性 (aa) のもの) ではひとたび感染すると3~6週で臨床的変状を示し、3~6か月で死亡するが、これと遺伝型が異なるヘテロまたはそろつて優性 (aA, AA) の暗褐色のダークやパステルでは、感染はするがその程度は軽く³⁻⁵⁾、中には症状やウイルス血症の回復するものもある^{35,36)}。一般の実験小動物への伝達はいまだ確認されていない。ただ、ミンクと近縁のフェレットでは、ミンク材料の接種により類似の病変や抗体の発現がみられ、自然例でも、類似の病変やガンマーグロブリン增多ならびに monoclonal IgG 産生などを呈するものがあることなどから、フェレットにも本病と同一かまたは非常によく似た疾病があり、この動物も AD に感受性をもっているといわれている^{19,37,38)}。ミンクの腎および睪丸の初代培養細胞での本病病原体培養の報告があり³⁹⁾、近年も L 細胞で細胞変性を伴う AD ウイルスの増殖があることが報告された³¹⁾。そのほかにも、いくつかのミンクやサルやヒト由来の培養細胞で抗原産生を認めたと記載されているが⁴⁰⁾、いまだ追試確認されていない。2年にわたる慢性の全身性の不明疾患で死んだミンク飼育者が AD 感染ミンクにみられるのと

よく似た病変を呈したことから、人への伝達も考えられたが⁴¹⁾、これもそれ以上の確認はなく、そのほかにも、人への感染を思わせるような報告はあるが⁴²⁾、ミンク飼育者にかならずしも免疫グロブリン異常が認められておらず^{40, 43)}、直接の因果関係は明らかでない。

AD ウイルスに感染したアリューション系のミンクのすべてと非アリューションミンクの一部のものにおいて、体内のウイルスは急速に増殖し、感染後約1週間でウイルス血症がはじまり、死に至るまで続く^{18, 44)}。10日くらいたつと、脾、肝、リンパ節の感染価は $10^8 \sim 10^9$ ID₅₀/g となる¹⁹⁾。非アリューションミンクの多くのものでは、ウイルス増殖はこれよりも劣る¹⁸⁾。リンパ節での形質細胞の増数もこのころ、すなわち、感染後1週めくらいから始まる¹⁷⁾。感染後10日以上たつと、ウイルス価はしだいに低下をはじめ、2～3か月以上になると、脾で 10^8 ID₅₀/g、血清で 10^4 ID₅₀/ml となり、大部分のミンクは持続感染の状態に入る。上述のように、非アリューションミンクの中には、ほどなく血中のウイルスが消失し、病変も回復するものもあり、そういつたミンクが21%に及んだというデータもあるようなしだい^{35, 36)}。持続感染のモデルと目される本病にも、宿主の遺伝型によつてはこのような一面がある。ほかの多くのウイルスにみられるような、病原性のとばしい弱毒株であるとか、経過や病変の変わつた変異株などは、今のところまだ問題になつていない。

伝 達

本病は世界の各地にみられ^{1, 3, 45-47)}、わが国でも1961年の北海道の流行⁴⁸⁾以来本州の各地で認められるようになった^{48, 49)}。感染ミンクは、尿⁵⁰⁾や唾液や糞⁹⁾にウイルスを排泄する。実験的に経口または吸入感染で本病が再現されることから⁹⁾、自然状態でもこのような経路で伝ばが行なわれることが考えられる。一方、持続性のウイルス血症があるので、吸血昆虫による媒介の可能性もあり、実際の伝ば実験こそ成功していないが、ミンクをよく吸血する蚊、*Aedes fitchii* の体内でADウイルスが35日も証明され、ウイルスの存在場所が時間の経過につれて中腸から頭部へ移動することや、これらの現象は*A. aegypti* ではまったく認められないことなども明らかとなり、ADウイルスとある種の蚊の間の真の vector-virus relationship の存在が考えられている⁵¹⁾。このような横の伝ばに対して、感染母獣による垂直伝ばもある。すなわち、胎盤の感染が認められ、感染は胎児に及んでいる^{52, 53)}。AD感染母ミンクから生まれた仔ミンクのAD感染率は、正常な母ミンクから生まれた仔ミンクのそれよりもかなり高く⁵⁴⁾、そのうえ、不妊や胎児

の発育停止もまれでなく、分娩後のロスも対照に比べるとかなり多い⁵⁵⁾。

免疫反応

ADにかかるとガンマグロブリンの著しい増量がみられ、その程度は、平均で正常値の約5倍に達する⁸⁴⁾。このガンマグロブリン産生は、あるいはその全部がそうでないにしても、ADウイルス感染に対する直接ならびに間接の液性抗体感応とみなされ、形態学的には、それが形質細胞増多症という形で認められる。グロブリン増量の理由の1つとして、病原体と抗体の複合体を多量にとりこんだ網内系細胞が食作用こう進のあまり自己の細胞質も消化変性し、それが自家抗原となるのではなからうかという考え方がある。もつとも、これに関連して、本病にかかりやすいアリューションミンクと、かかにくい非アリューションミンクを比較検討した際、少なくとも白血球については lysozyme の量や食機能の間には差が認められなかつた⁵⁶⁾。そのほか、本病ウイルスによつて細胞になんらかの変性または修飾がみられその結果としてこれに対する抗体ができるのではなからうかという考え方や、形質細胞が変異して正常細胞に対する抗体を作るという考え方もある。あるいは、ただ目的もなく異常グロブリンを分泌することがあるのかもしれない。いずれにしても、これらを直接証明する知見はまだ得られていないし、このような異常ガンマグロブリンとADウイルスに対する特異抗体との割合も明らかでない。増加したガンマグロブリンの沈降係数は7S³⁷⁾、報告によつては6.4S、に相当し¹¹⁾、物理化学的性状は正常ミンクのそれと差異がない⁵⁷⁾。しかし、経過の進むのにつれて泳動度に変化がみられ、1年もたつと約10%のミンクで単一のピークを示す均一なグロブリンが検出された¹³⁾。また、感染ミンクの血清中には9S、17S、22S、25Sを示すグロブリンもみられ、複合体の存在がうかがわれた¹¹⁾。ミンクのガンマグロブリンの半減期は、正常ミンクで3.5日、AD罹患ミンクでは2.2日であるところから、ADに感染してガンマグロブリンが異常にふえるのは、たん白質の異化作用の減弱によるのではなく、過剰生産される結果のようである¹¹⁾。このようなガンマグロブリンが増多するにもかかわらず、それ以前に体内にとりいれられた抗原に対する抗体産生は増強されない^{11, 58, 59)}。のみならず、本病感染後1～3か月、すなわち、形質細胞の増生の盛んな期間、には、新しく入ってきた抗原に対する抗体産生は、19S、7S両抗体とも低下し、6か月以上耐過するとふたたび抗体産生能が回復する⁵⁹⁾。もつとも、このような抑制期でも、AD感染以前に抗原刺激が与えられていたミンクでは anamnestic

response が認められる⁵⁸⁾.

感染ミンクでは蛍光抗体染色¹⁹⁾, 補体結合反応²⁰⁾, 沈降反応³²⁾, などで証明しうる抗体のほか, 抗核抗体の力価上昇も報告されている⁶⁰⁾. しかし, この抗核抗体については追試確認されるに至っていない⁴⁰⁾. また, 抗ミンクガンマーグロブリンウサギ血清と感染ミンク血球の間にみられる凝集反応すなわち Coombs test が陽性になることから, 赤血球またはこれと組成の似ているライソゾームに対する自己抗体の産生も考えられた⁶¹⁾. さらに, 抗ガンマーグロブリン抗体も証明され, 自己免疫病としての一面がうかがわれた⁶²⁾. 経過の進んだミンクでは, Bence Jones proteinuria がみられる¹⁸⁾.

本病における細胞免疫ないしは細胞性抗体についてはまだ十分な検討が進められていない. わずかに, AD に感受性の高いサファイアミンクは感受性の低いパステルミンクよりも BCG に対する delayed hypersensitivity が高いこと, AD にかかるとこの sensitivity も抑制の傾向にあることなどが報告されている程度で⁶³⁾, 今後の検討にまたねばならない.

本病に“2度病気になることなし”という意味での免疫があるか否かについては, まだ明らかでない. アリュेशनミンクでは, 少なくとも現在の virulent なウイルス感染のかぎりでは, 一方通行の死に至る病である. 他方, 非アリュेशनミンクの中には, 前述のごとく, 耐過生残するものもまれでない. 筆者の経験では⁸⁵⁾, 感染材料接種3週後に1度はガンマーグロブリンの増量があつて沃度凝集反応が陽転したパステルミンクが, 8週後の検査では陰性となり, 血清の電気泳動像も正常ミンクのそれと変わりなく, 5か月半たつて感染材料で攻撃したところ対照のサファイアミンクは3匹とも典型的な発病を示したのに, このミンクはなんらの変化も示さず, その後3か月して解剖して調べた際にもなんらの変状を呈していなかった.

病 理

剖検すると, 感染ミンクでは, 脾, 腎, 肝の腫大しているものがまれでなく, 経過の進んだ例では, 腎は点状出血や灰白色斑の散在のためにウズラの卵のような紋理を呈する. そのほか, 口腔内の潰瘍や胸腔・腹腔内の血液凝塊を認めることもある.

鏡検してみられる組織変化は特徴的で^{45, 64-69)}, 全身諸臓器組織の形質細胞増加, 糸球体腎炎, 尿細管変性, 動脈周囲炎, 動脈壁の類繊維素変性, などが挙げられる. これらの変化は, 血清中のウイルスの感染価の高い感染初期にはさほど著しくはなく, 血清中のガンマーグロブリンの増量と併行してしだいに重篤化していく⁸⁴⁾. ま

た, cyclophosphamide 処理によつて抑制される⁷⁰⁾. この抑制の場合, AD ウイルスの感染価には変わりはない. さらに, 本病感染組織で作つた不活化ウイルスワクチンによつて病変形成が増強される⁷¹⁾. また, 糸球体や血管壁などの病変部に IgG や補体や AD ウイルス抗原などが証明された^{11, 69, 72-74)}. こういつた事実から AD の病変の成立には免疫の関与が示唆され, immune complex の沈着によつて動脈炎や糸球体腎炎がおこると考えられる. そして, 経過がながびくにつれて抗原刺激は持続し, 抗原抗体複合体の蓄積はその度をまし, 病はますます重くなつていくのであろう. 糸球体病変を詳細に検査すると, 電子密度の高い顆粒状物質が ubendothelium や mesangium に沈着しており, mesangial cell の数や mesangial matrix の量の増加が目につき, この沈着物質が抗原抗体複合物であろうといわれている^{75, 76)}. この部における lysosomal function がアリュेशनミンクと非アリュेशनミンクで差があつて, それが病変形成の差としてあらわれるのかもしれない. そのほか, 肝臓には肝炎や胆管増生⁶⁸⁾, 血液には栓球減少, フィブリノーゲン減少, clotting factors V および VIII の変動などがみられる⁷⁷⁾. 一方, 重篤例にみられる貧血には溶血性のものもあるように見受けられる⁶⁷⁾. いずれにしても, ウイルスの増殖それ自体によると思われる一次的の病変は認められていない.

形質細胞の増数は感染後1週くらいでまずリンパ節, 骨髓, 脾に始まり¹⁷⁾, ついで肝, 腎の血管周囲におよび, さらに全身諸臓器組織にも囲管性の浸潤がみられる⁷⁸⁾. 血清中のガンマーグロブリンの増加はこの形質細胞の増数と併行しており, 個々の形質細胞はガンマーグロブリンを豊富に含んでいる.

通常の場合, 糸球体腎炎が AD 罹患ミンクの死の主な因となつているようである.

治療・予防

本病に対する治療法はいまだ開発されていない. 上述のように, 免疫阻止剤の使用により病変形成を抑制することはできるが⁷⁰⁾, ウイルス血症の程度にはほとんど変わりはなく, 本質的の治療とはいいいがたい.

防疫のためには, アリュेशनミンクが本病に感染すると3週ごろから臨床的にチェックできる程度にガンマーグロブリンが増量するので, 血清のヨード凝集反応⁷⁹⁾または電気泳動⁸⁰⁾を行なつてガンマーグロブリン増多ミンクを摘発して, 伝ば源となる感染ミンクを除くこと, ならびに, このようなミンクを繁殖に供さないことが現在とられている唯一の対策である. もとより, 水平伝ばを防ぐための隔離, 消毒, 防虫などの一般感染病に

対すると同様の諸注意の励行が必要なことはいうまでもない。感染後臨床的に変状が目につくようになるまでにはかなりの日数を要するので、種畜導入時の配慮はもとより、不断の注意や努力が必要で、これらのことを忠実に守ることによつて、陽性ミンクの数減らし、育成成績を向上させることができる⁴⁸⁾。

おわりに

AD ならびにその病原体に関する研究は近年かなりの進展を示し、類似疾患の研究にも種々の資料を提供してきたが、なお不明の点が少なくない。感染病研究の第1歩である病原体についても、RNA をもつピコルナウイルス様の粒子であることまではわかったが、分類学上の位置づけ、ウイルス粒子の生成過程、ミンク体内での生態などは今後の問題であり、こういつたことについての知見こそ残された諸問題解明のための大きなささえとなることであろう。本病においても特異抗体が産生されることはいまや疑う余地もない事実であるが、ウイルス中和に関してはまだ明らかでない。また、2度病気になることなしという意味での狭義の免疫であるとか、これにも大きく関係してくる細胞免疫なども、これから検討がすすめられねばならない。slow virus diseases の1つ、馬の伝染性貧血においても、生ワクチン候補の弱毒ウイルスの作出が報告されるに至つた今日、本病においても、マレック病生ウイルスワクチンにその例をみると、弱毒ウイルスを持続感染せしめることによつて、強毒ウイルスの侵襲をおさえることもあながち荒唐無稽の考え方ではなくなつた。そのほか、アリューションミンクと非アリューションミンクとの比較もいろいろの角度から検討されているが、これも AD 研究における主要なアプローチの1つといえよう。

文 献

- 1) Hartsough, G. R. and Gorham, J. R. (1956) : Nat. Fur News, 28, 10.
- 2) Gorham, J. R. et al. (1960) : Vet. Scope, 5, 7.
- 3) Karstad, L. and Pridham, J. G. (1962) : Canad. J. comp. Med., 26, 97.
- 4) Henson, J. B. et al. (1962) : J. exp. Med., 116, 357.
- 5) Trautwein, G. W. and Helmboldt, C. F. (1962) : Amer. J. vet. Res., 23, 1280.
- 6) Russell, J. D. (1962) : Nat. Fur News, 34, 8.
- 7) Tsai, K. S. et al. (1969) : Canad. J. Microbiol., 15, 138.
- 8) Henson, J. B. et al. (1961) : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 107, 919.

- 9) Gorham, J. R. et al. (1964) : J. inf. Dis., 114, 341.
- 10) Gorham, J. R. et al. (1965) : Fed. Proc., 22, 265.
- 11) Porter, D. D. et al. (1965) : J. exp. Med., 121, 889.
- 12) Tabel, H. and Ingram, D. G. (1970) : Canad. J. comp. Med., 34, 329.
- 13) Porter, D. D. et al. (1965) : Blood, 25, 736.
- 14) Porter, D. D. and Larsen, A. E. (1967) : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 126, 680.
- 15) Leader, R. W. et al. (1963) : Amer. J. Path., 43, 33.
- 16) Karstad, L. and Berry, T. J. (1965) : Canad. J. comp. Med., 29, 66.
- 17) 本橋, 他 (1969) : 第17回日本ウイルス学会報告.
- 18) Eklund, C. M. et al. (1968) : J. inf. Dis., 118, 510.
- 19) Porter, D. D. et al. (1969) : J. exp. Med., 130, 575.
- 20) McGuire, T. C. et al. (1971) : J. Im., 107, 1481.
- 21) Henson, J. B. et al. (1963) : Nature, 197, 207.
- 22) Buko, L. and Kenyon, A. J. (1967) : Nature, 216, 69.
- 23) Tabel, H. and Ingram, D. G. (1970) : Arch. ges. Virusforsch., 32, 53.
- 24) Kenyon, A. J. et al. (1973) : Science, 179, 187.
- 25) Cho, H. J. and Ingram, D. G. (1973) : Nature, New Biol., 243, 174.
- 26) Henson, J. B. et al. (1966) : J. Im., 97, 344.
- 27) Burger, D. et al. (1965) : NINDB Monogr., 2, 307.
- 28) Goudas, P. et al. (1970) : Canad. J. comp. Med., 34, 118.
- 29) Haagsma, J. (1970) : Neth. J. vet. Sci., 3, 48.
- 30) Basrur, P. K. and Karstad, L. (1966) : Canad. J. comp. Med., 30, 295.
- 31) Yoon, J. W. et al. (1973) : Nature, New Biol., 245, 205.
- 32) Cho, H. J. and Ingram, D. G. (1972) : J. Im., 108, 555.
- 33) Karstad, L. et al. (1963) : Canad. J. comp. Med., 27, 124.
- 34) Porter, D. D. and Larsen, A. E. (1964) : Amer. J. vet. Res., 25, 1226.
- 35) 本橋 (1971) : ウイルスの免疫研究会報告 (予研, 東京).
- 36) Larsen, A. E. (1973) : Fed. Proc., 32, 841.
- 37) Kenyon, A. J. et al. (1966) : J. Amer. vet. med. Ass., 149, 920.
- 38) Kenyon, A. J. et al. (1967) : Amer. J. vet. Res., 28, 1167.
- 39) Basrur, P. K. et al. (1963) : Canad. J. comp.

- Med., 27, 301.
- 40) Porter, D. D. and Larsen, A. E. (1974) : Progress in med. Virol. (Melnick, J. L.), S. Karger, New York, 18, 32.
  - 41) Chapman, I. and Jimenez, F. A. (1963) : New Eng. J. Med., 269, 1171.
  - 42) Helmboldt, C. F. et al. (1965) : NINDB Monogr., 2, 315.
  - 43) Williams, R. C. et al. (1965) : J. Amer. med. Ass., 194, 605.
  - 44) Padgett, G. A. et al. (1969) : Fed. Proc., 28, 685.
  - 45) Orbel, A. L. (1959) : Amer. J. vet. Res., 20, 384.
  - 46) Himmingsen, B. and Heje, N. I. (1964) : Nord. vet. Med., 16, 881.
  - 47) Stute, K. und Lölliger, H. C. (1964) : Dtsch. Tierärztl. Wschr., 71, 95.
  - 48) 本橋, 他(1968) : 第66回日本獣医学会報告.
  - 49) 小佐々, 他(1968) : 日獣会誌, 21, 33.
  - 50) Kenyon A. J. et al. (1963) : Amer. J. vet. Res., 24, 1066.
  - 51) Shen, D. T. et al. (1973) : Arch. ges. Virusforsch., 40, 375.
  - 52) Padgett, G. A. et al. (1967) : J. inf. Dis., 117, 35.
  - 53) Crawford, T. B. (1972) : Fed. Proc., 31, 635.
  - 54) Henson, J. B. et al. (1963) : Texas Rep. Biol. Med., 21, 37.
  - 55) Haagsma, J. (1969) : Neth. J. vet. Sci., 2, 19.
  - 56) Padgett, G. A. (1967) : Blood, 29, 906.
  - 57) Kenyon, A. J. (1963) : Amer. J. vet. Res., 24, 168.
  - 58) Lodmell, D. L. et al. (1970) : J. Im., 104, 878.
  - 59) Kenyon, A. J. (1966) : Amer. J. vet. Res., 27, 1780.
  - 60) Barnett, E. V. et al. (1969) : Immunol., 16, 241.
  - 61) Saison, R. et al. (1966) : Canad. J. comp. Med., 30, 151.
  - 62) Williams, R. C. et al. (1966) : Amer. J. vet. Res., 27, 1447.
  - 63) Munoz, J. et al (1974) : Z. Im.-Forsch., 147, 53.
  - 64) Helmboldt, C. F. and Jungherr, E. L. (1958) : Amer. J. vet. Res., 19, 212.
  - 65) Henson, J. B. et al. (1966) : Path. vet., 3, 289.
  - 66) Karstad, L. (1965) : Canad. J. comp. Med., 29, 66.
  - 67) Karstad, L. (1967) : Current Topics in Microbiol. Immunol., 40, 9.
  - 68) Leader, R. W. et al. (1963) : Amer. J. Path., 43, 33.
  - 69) Trautwein, G. (1964) : Arch. exp. Vet.-Med., 81, 287.
  - 70) Cheema, A. et al. (1972) : Amer. J. Path., 66, 543.
  - 71) Porter, D. D. et al. (1972) : J. Im., 109, 1.
  - 72) Henson, J. B. et al. (1969) : Arch. Pathol., 87, 21.
  - 73) Pan, I. C. et al. (1970) : J. Path., 101, 119.
  - 74) Porter, D. D. et al. (1973) : Amer. J. Pathol., 71, 331.
  - 75) Kindig, D. et al. (1967) : Lab. Invest., 16, 436.
  - 76) Henson, J. B. et al. (1968) : Lab. Invest., 19, 153.
  - 77) McKay, D. G. et al. (1967) : Amer. J. Path., 50, 889.
  - 78) Trautwein, G. (1970) : Zbl. Vet.-Med., 17, 262.
  - 79) Henson, J. B. et al. (1962) : Nat. Fur News., 34, 8.
  - 80) Larsen, A. E. (1965) : Nat. Fur News., 37, 7.