

Title	Neurological diseases and viral dynamics in the brains of neonatally Borna disease virus-infected gerbils
Author(s)	渡邊, 真紀子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42590
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	わた なべ まき こ 渡 邊 真 紀 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 5 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	Neurological diseases and viral dynamics in the brains of neonatally Borna disease virus-infected gerbils (ボルナ病ウイルス感染スナネズミの神経性疾患と脳内ウイルス動態)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 生 田 和 良 (副査) 教 授 山 西 弘 一 教 授 松 浦 善 治

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

ボルナ病ウイルス (BDV) は向神経性の RNA ウイルスである。BDV はウマおよびヒツジの非化膿性脳炎であるボルナ病の原因ウイルスであるが、その他にもヒトを含む多くの哺乳類や鳥類に感染することが知られており、神経および精神疾患との関与が指摘されている。

BDV は非細胞障害性であり BDV 感染動物の神経症状はウイルス複製による細胞破壊以外の原因で起こると考えられる。これまで、BDV による疾患は細胞障害性 T 細胞 (CTL) による感染した神経細胞の破壊が原因であるとされてきた。しかし、新生仔ラットを用いた研究により、BDV は CTL の誘導が起こらない場合でも神経障害を引き起こすことが示されている。本研究では、BDV 病態の解明を目的とし、BDV に感受性の高いスナネズミを用いて、神経症状の発症と脳内のウイルス動態との関連性について検討した。

【方法ならびに成績】

1. BDV 接種による神経症状の発症

生後 24 時間以内の新生仔スナネズミに BDV (He/80 strain) を脳内接種し、観察を行った。その結果、感染したスナネズミは 25 日頃から後肢麻痺を主徴とする神経症状を示し、30 日前後で死亡した。

2. 血清中抗 BDV 抗体の検出

ウエスタンブロット法により、BDV の主要抗原である p40、p24 に対する抗体の検出を行った。その結果、発症した全ての個体および未発症の個体の一部から抗 p24 抗体が検出された。

3. 感染脳の病理学的解析

脳パラフィン切片をヘマトキシリン-エオジン染色したところ、発症した個体の一部でごく軽度の血管周囲性の細胞浸潤が認められたが、症状が認められたにも関わらず細胞浸潤は認められなかった個体も存在した。また、微小管関連蛋白質 (MAP 2) の免疫染色においても、感染・発症した個体と非感染個体との間に染色性の顕著な相違は認められなかった。

4. 感染脳内での BDV の動態

感染スナネズミ脳内での BDV mRNA の局在を in situ hybridization により検討した。その結果、大脳皮質や海馬においては発症前の接種後 20 日目で陽性細胞が多数認められ、25 または 30 日では減少していた。一方、下部脳幹で

は接種後20日目に比べて25日目、30日目と陽性シグナルが増加する傾向が認められた。小脳では接種後20日目では陽性細胞が認められないが、25日目、30日目の発症した個体ではプルキンエ細胞で強いシグナルが検出された。抗BDV抗体を用いた免疫染色においても同様の結果が認められた。さらに、リアルタイムPCR、抗原検出ELISAを用いて大脳皮質または小脳におけるBDV RNAの定量を行った。その結果、未発症の個体に比べ、発症した個体では大脳皮質内のBDV RNAは有意に低く、小脳のBDV RNAは有意に高いことが示された。

【総括】

新生仔スナネズミへのBDV接種によって誘導される神経症状は、これまでBDV接種ラットなどで認められた脳炎による神経細胞の破壊とは異なる機序によって引き起こされたものであることが示された。さらに、発症と関連してウイルス抗原発現が大脳皮質、海馬などから小脳、下部脳幹へと移行していたことから、これらの部位におけるウイルスの増殖が神経症状の発症に関連していると考えられた。特に、小脳においてはプルキンエ細胞での発現が症状に関与していることが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

ボルナ病ウイルス（BDV）はウマおよびヒツジの非化膿性脳炎であるボルナ病の原因ウイルスである。その他にもヒトを含む多くの哺乳類や鳥類に感染することが知られており、神経および精神疾患との関与も指摘されている。

BDVは非細胞障害性であり、これまで、BDVによる疾患は細胞障害性T細胞（CTL）による感染した神経細胞の破壊が原因であるとされてきた。しかし、新生仔ラットを用いた研究により、BDVはCTL非依存的に神経障害を引き起こすことが示されている。本研究は、BDV病態の解明を目的とし、BDVに感受性の高いスナネズミを用いて、神経症状の発症と脳内のウイルス動態との関連性について検討したものである。

生後24時間以内の新生仔スナネズミにBDVを脳内接種したところ、後肢麻痺を主徴とする致死的な神経症状を示した。発症したスナネズミの脳では、顕著な病理変化は認められず、発症が機能的な障害によって引き起こされたものであることが示唆された。さらに、脳内でのBDV mRNAおよび抗原の局在を検討したところ、発症と関連してウイルス抗原発現が大脳皮質、海馬などから小脳、下部脳幹へと移行しており、これらの部位におけるウイルスの増殖が神経症状の発症に重要であることが明らかとなった。特に、小脳においてはプルキンエ細胞での発現が症状に関与していることが強く示唆された。

本研究の成果は、現在原因不明とされている疾患の病態解析、およびこれらの疾患に対するBDVの関与を検討する上で重要な知見を与えるものであり、学位に値するものと認める。