

Title	Age-and host-dependent control of Borna disease virus spread in the developing brains of gerbils and rats
Author(s)	李, 丙載
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/45372">http://hdl.handle.net/11094/45372</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名	李 丙 載
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18490 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	Age-and host-dependent control of Borna disease virus spread in the developing brains of gerbils and rats (ボルナ病ウイルスの脳内増殖の制御：発育期のスナネズミとラットを用いた比較解析)
論文審査委員	(主査) 教授 生田 和良 (副査) 教授 塩田 達雄 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、マイナス鎖、一本鎖の RNA をゲノムにもつ神経親和性のモノネガウイルスである。BDV はヒトを含む多くの混血動物で感染が確認されており、きわめて広い宿主域を特徴としている。これまでの疫学調査は、BDV 感染と統合失調症などの原因不明の神経・精神疾患との関連性を示唆してきた。また、ヒト剖検脳よりの BDV 分離など、BDV の病原性解明は重要性を増してきている。本研究では、BDV の中枢神経病原性の解明を目的に、発育期のスナネズミおよびラットを用いて BDV の脳内増殖と病態について詳細な解析をおこなった。

#### [方法ならびに成績]

生後 24 時間以内 (PD1)、7 日目 (PD7) あるいは 14 日目 (PD14) のスナネズミとラットにヒト脳由来 BDV を 200 focus forming unit で頭蓋内接種した。BDV 感染個体は、神経症状を示さない限り生後 85 日目まで観察をおこなった。脳組織は採材後、薄切標本作製ならびに RNA の分離に供した。

PD1 および PD7 接種スナネズミ群では、ほぼ全頭が生後 85 日目までに重度の神経症状を発症し死亡した。一方、PD14 接種スナネズミ群ではそのほとんどが軽症状で経過した。また、BDV 接種ラット群ではすべての個体が無症状で生存した。In situ hybridization による解析の結果、神経症状発症スナネズミならびにラット脳内において広範囲にわたる BDV の増殖が確認された。一方、軽症状で経過したスナネズミでは BDV mRNA 陽性細胞数に著減がみられた。さらに、抗 BDV N 抗体を用いた免疫組織化学染色により、神経症状を示した個体においてのみ脳幹と小脳ブルキンエ細胞への BDV の伝播が確認された。感染脳内における宿主応答を確認するために、半定量的 RT-PCR 法を用いて脳内サイトカインと CD8 陽性細胞の上昇を検出した。その結果、BDV 接種スナネズミでは接種直後より各種サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、INF- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ ) と CD8 陽性細胞の高い発現が確認されたが、ラットではその発現上昇に顕著な遅延が認められた。

## 【総括】

発育期のスナネズミおよびラットを用いて接種年齢と宿主に依存した BDV への感受性を明らかにした。PD14 接種スナネズミ群では脳内の BDV 感染細胞数に減少が認められ、生存率の上昇が観察された。このことは、PD14 接種スナネズミ脳内では BDV の排除あるいは増殖制御が効率よくおこなわれたことを示している。一方、BDV 接種ラットでは、脳内での顕著な BDV 増殖にもかかわらず、観察期間中、軽症状で経過した。これらの観察は、BDV 増殖負荷への宿主依存的な抵抗性を示すとともに、発育期のラット脳には BDV の持続感染を効率よく成立させる機序が存在する可能性を示している。神経症状を発症した個体においてのみ脳幹と小脳プルキンエ細胞への BDV 伝播が確認された事実は、神経症状の発症と BDV の脳内分布との間の相関性を示唆するものであった。さらに、生存率の異なる PD7 と PD14 接種スナネズミ群において、脳内サイトカインと CD8 陽性細胞の発現上昇がほぼ同程度に観察されたことは、脳内での BDV 増殖制御に発育年齢特異的に発現する宿主因子が関与している可能性を示すものであった。今後、BDV の増殖制御あるいは増殖負荷への抵抗性に関連する脳内因子の同定が必要であると考ええる。

## 論文審査の結果の要旨

ボルナ病ウイルス (BDV) は、ヒトを含む多くの温血動物に感染が確認されており、ヒト疾患関連性が疫学的に研究されている。また、BDV の中枢神経病原性の解明を目的に、各種実験動物を用いた解析も進められている。本研究は、発育期のスナネズミおよびラットを用いて、感染年齢が BDV の脳内増殖と病態誘導に与える影響について解析を行ったものである。

その結果、1) 生後 24 時間以内あるいは 7 日目 (PD7) に接種したスナネズミでは、観察期間である生後 85 日目までに神経症状を発症して全頭が死亡したが、生後 14 日目 (PD14) に接種したスナネズミではそのほとんどが生存した。2) PD7 あるいは PD14 接種ラット群では、生後 85 日目まで、ともに無症状で生存した。3) 脳内での BDV mRNA の発現は、発症スナネズミならびに生存ラットで極めて顕著にそして広範囲に確認されたが、生存スナネズミでは微量であった。また、4) スナネズミでは接種直後より脳内サイトカインと CD8 陽性細胞の高い発現が確認されたが、ラットではその発現上昇に顕著な遅延が認められた。

以上、李君の研究内容は、BDV 感染モデル動物としてスナネズミとラットを用いて、ウイルス側および宿主側の幾つかの因子について検討し、感染する年齢がその後の神経症状の出現程度に影響を与えていたこと、さらに宿主特異的な何らかの因子の症状出現に影響を与える可能性があることを証明したものである。よって、学位の授与に値すると考えられる。