

学 位 論 文 題 名

Genetic analysis and transcriptome profile
characterizing pathogenesis of host response to
Sendai virus infection in mice

(マウスにおけるセンダイウイルス感染に対する宿主応答の病因を
特徴づける遺伝学的解析とトランスクリプトームプロファイル)

学位論文内容の要旨

センダイウイルス (SeV) はげっ歯類に感染し呼吸器疾患を引き起こす病原体であり、specific pathogen-freeの対象病原体としても最も重要なものの一つである。実験用近交系マウスにおいてはSeV感染に対し感受性系統と抵抗性系統が存在すること知られており、感受性系統の代表としてDBA/2 (D2)、抵抗性系統の代表としてC57BL/6 (B6) が知られている。本研究ではこの両系統においてSeV感染の感受性／抵抗性の原因を探る目的から、第一章では遺伝学的解析から、第二章ではSeV感染後の肺細胞のトランスクリプトームプロファイリングから感受性／抵抗性をもたらす病因解析を行った。

第一章では、D2とB6を交配して得られたF1に更にD2を交配して得られた戻し交配交雑子108匹にSeVを感染させ、その感受性／抵抗性 (体重が40%減少するか否か) を表現型としてquantitative trait locus (QTL) 解析を行った。その結果、単独で有意なQTLとして第4染色体に $SeV1$ が検出された。更に、すべてのマイクロサテライト座位についてepistatic interaction解析を行った結果、有意なepistatic interactionが存在するQTLとして第3染色体の $SeV2$ と第14染色体の $SeV3$ を検出することができた。そこで108匹の戻し交配交雑子をこれら3つのQTLsの遺伝子型の組み合わせで分類すると、D2とB6のSeV感染に対する感受性／抵抗性の形質を90%以上説明することができた。

第二章では、D2及びB6マウスにSeVを感染させた後、肺洗浄液の細胞分析、肺の病理学的診断、及び肺細胞に発現するサイトカイン、ケモカイン、及びそれらの受容体の転写産物のプロファイリングを行った。その結果、D2マウスにおいては、B6マウスに比べてマクロファージ、好中球、リンパ球などが多く浸出し、病理標本ではより強い肺炎が確認されるとともに、肺においてはinterleukin (IL)- 1β 、IL-2、IL-6、インターフェロン- γ 、tumor necrosis factor- α 、granulocyte macrophage colony stimulating factorなどの転写産物の発現が上昇していた。これらの所見はD2マウスにおいて高サイトカイン血症、あるいはサイトカインストームが引き起こされ、これがD2マウスのSeV感染に対する高感受性の要因となることが示唆された。第一章で検出された3つのQTLs領域に存在する責任遺伝子のD2型の多型がこれらの症状を引き起こしていることが示唆される。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	安居院 高 志
副 査	教 授	大 橋 和 彦
副 査	准教授	佐々木 宣 哉
副 査	准教授	今 内 覚

学 位 論 文 題 名

Genetic analysis and transcriptome profile characterizing pathogenesis of host response to Sendai virus infection in mice

(マウスにおけるセンダイウイルス感染に対する宿主応答の病因を
特徴づける遺伝学的解析とトランスクリプトームプロファイル)

センダイウイルス (SeV) はげっ歯類に感染し呼吸器疾患を引き起こす病原体であり、specific pathogen-free の対象病原体としても最も重要なものの一つである。実験用近交系マウスにおいてはSeV感染に対し感受性系統と抵抗性系統が存在することが知られており、感受性系統の代表としてDBA/2 (D2)、抵抗性系統の代表としてC57BL/6 (B6) が知られている。申請者はこの両系統においてSeV感染の感受性／抵抗性の原因を探る目的から、第一章では遺伝学的解析から、第二章ではSeV感染後の肺洗浄液のトランスクリプトームプロファイリングから感受性／抵抗性をもたらす病因解析を行った。

第一章では、D2 と B6 を交配して得られたF1に更にD2を交配して得られた戻し交配交雑子108匹にSeVを感染させ、その感受性／抵抗性を表現型としてquantitative trait locus (QTL) 解析を行った。その結果、単独で有意なQTLとして第4染色体にSeV1が検出された。更に、すべてのマイクロサテライト座位についてepistatic interaction解析を行った結果、有意なepistatic interactionが存在するQTLとして第3染色体のSeV2と第14染色体のSeV3を検出することができた。そこで108匹の戻し交配交雑子をこれら3つのQTLsの遺伝子型の組み合わせで分類すると、D2とB6のSeV感染に対する感受性／抵抗性の形質を90%以上説明することができた。

第二章では、D2及びB6マウスにSeVを感染させた後、肺洗浄液の細胞分析、肺の病理学的診断、及び肺洗浄液に発現するサイトカイン、ケモカイン、及びそれらの受容体の転写産物のプロファイリングを行った。その結果、D2マウスにおいては、B6マウスに比べてマクロファージ、好中球、リンパ球などが多く浸出し、病理標本ではより強い肺炎が確認されるとともに、肺においてはinterleukin (IL)-1 β 、IL-2、IL-6、インターフェロン- γ 、tumor necrosis factor- α 、granulocyte macrophage colony stimulating

factor などの転写産物の発現が上昇していた。これらの所見は D2 マウスにおいてサイトカインストーム（高サイトカイン血症）が引き起こされ、これが D2 マウスの SeV 感染に対する高感受性の要因となっていることが示唆された。

以上一連の研究成果は獣医学の分野において一定の水準を超えたものと判断された。よって、審査員一同は、上記博士論文提出者、シモン・アヨ・イーラ氏の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規定第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。