

学位論文題名

West Nile virus causes accumulation of ubiquitinated proteins in neuronal cells

(ウエストナイルウイルス感染による神経細胞におけるユビキチン化タンパク質の蓄積)

学位論文内容の要旨

フラビウイルス属のウエストナイルウイルス（WNV）は感染した動物の一部に脳炎を惹起する。WNV感染脳組織ではウイルス増殖に起因する神経細胞死が認められるが、その詳細な機序は不明である。近年、多くの神経変性疾患において、細胞内のユビキチン化異常タンパク質の蓄積が神経細胞死の誘導に関与することが報告されている。本研究ではWNV感染による神経細胞障害機構を明らかにするために、WNV感染神経細胞におけるユビキチン化タンパク質の蓄積に関する解析を行った。

WNVを脳内接種した8週齢マウス脳組織の病理組織学的解析では、広範囲な部位で非化膿性脳炎および、神経細胞の変性及び壊死が認められた。WNV感染脳の神経細胞における細胞質ではWNV抗原が認められた。TUNEL染色とウイルス抗原の二重染色法により、WNV感染神経細胞においてアポトーシスが誘導されている事が確認された。また、WNV感染神経細胞の細胞質にユビキチン化タンパク質の異常な蓄積が認められた。さらに、脳組織と同様にマウス神経芽細胞腫由来細胞株（Neuro-2a細胞）でも、WNV感染によるユビキチン化タンパク質の蓄積が確認された。

本研究によって、WNV感染神経系細胞においてユビキチン化タンパク質が蓄積することが明らかとなった。これらの結果から、WNV感染によるアポト

ーシスにユビキチン化タンパク質の蓄積が関与する事が示唆された。

学位論文審査の要旨

主査	教授	澤	洋	文
副査	教授	梅	村	孝司
副査	教授	東	秀	明
副査	准教授	荻	和	宏明

学位論文題名

West Nile virus causes accumulation of ubiquitinated proteins in neuronal cells

(ウエストナイルウイルス感染による神経細胞におけるユビキチン化タンパク質の蓄積)

ウエストナイルウイルス(WNV)は感染した動物の一部に脳炎を惹起する。WNV感染脳組織ではウイルス増殖に起因する神経細胞死が認められるが、その詳細な機序は不明である。アルツハイマー病やパーキンソン病など多くの神経変性疾患では、細胞内タンパク質の恒常性維持機構の破綻による異常タンパク質の蓄積が、神経細胞の変性、壊死を誘導することが報告されている。異常タンパク質はしばしばユビキチンで標識されており、本研究ではWNV感染による神経細胞障害機構を明らかにするために、WNV感染神経細胞におけるユビキチン化タンパク質の蓄積に関する解析を行った。

WNVを脳内接種した8週齢マウス脳組織の病理組織学的解析では、広範囲な部位で神経系細胞の変性、壊死が認められ、主に神経細胞マーカーであるbeta III tubulin陽性細胞において、WNV抗原陽性像が認められた。次にTUNEL染色とウイルス抗原の二重染色法により、WNV感染神経細胞ではアポトーシスが誘導されている事が確認された。また、WNV感染神経細胞の細胞質にユビキチン化タンパク質の異常な蓄積が認められた。ユビキチン化タンパク質の蓄積は、脳組織と同様にマウス神経芽細胞腫由来細胞株(Neuro-2a細胞)においても認められた。これらの結果から、WNV感染によるアポトーシスにユビキチン化タンパク質の蓄積が関与する事が示唆された。

ウイルス感染によって惹起される細胞障害機構の解明は、ウイルス感染症の治療法の開発に重要である。本研究によって、WNV感染による神経細胞障害は異常タンパク質の蓄積が原因である可能性が示唆され、これまでの感染症研究で提唱されたことの無い独創的な結果であり、WNVの神経細胞障害機構の解明において極めて重要な知見であると考えられる。

よって、審査委員一同は、上記博士論文提出者小林進太郎氏の博士論文は、北海道大学獣医学研究科規程第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。