

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 権 賢貞

麻疹ウイルス(MV)はパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属する RNA ウイルスで、急性感染および持続感染により発熱、発疹、カタル症状、免疫抑制、脳炎などを引き起こす。麻疹ウイルスは急性感染患者の組織と持続感染患者の脳組織に封入体を形成する。この封入体は麻疹ウイルスを構成するウイルスゲノムおよびタンパクが蓄積されたもので、その中で最もよく検出されるのは麻疹ウイルス N タンパク(MV-N)である。本論文では麻疹ウイルス封入体の病理学的意義を調べるために、封入体の主な構成物である MV-N タンパクを発現するトランスジェニックマウスおよび細胞の解析を行った。

第一章では遺伝子の全身性発現を誘導する CAG プロモーターの制御下で MV-N を発現するトランスジェニックマウス(MV-N Tg マウス)を作製した。作製の結果、計 4 匹のファウンダーマウスが生まれ、そのうち 2 匹のファウンダーマウスは約 8 週齢から緩慢な体重減少、行動量の減少などの症状を示した。組織病理学的手法で症状のあった 2 匹のマウスを評価した結果、筋肉系に限局した MV-N の発現、筋肉変性が観察された。無症状の MV-N Tg マウスでは筋肉系での MV-N 発現および筋肉変性が認められなかった。これらの結果は MV-N の発現が筋肉変性に関与し得ることを示唆した。

第二章では第一章で体重減症の症状を起こしたトランスジェニックマウスの筋肉病変の特徴を解析するとともに、MV-N を発現するマウス筋芽細胞株 C2C12 の特徴を調べた。MV-N マウスの骨格筋および心筋は封入体ミオパチーなどの自己貪食空胞性ミオパチーと似た特徴を持っていた。免疫組織化学染色法で MV-N Tg マウスの筋肉病変内に ubiquitin、p62、LC3 などのオートファジー関連分子が蓄積することが分かった。マウス筋芽細胞株 C2C12 で MV-N は C2C12 細胞の筋管細胞への分化を抑制した。また、MV-N 発現 C2C12 細胞ではオートファジーによって分解される LC3、p62 の量が減少し、MV-N によるオートファジー活性増加を示唆した。一部の MV-N 持続発現細胞では筋管細胞への分化誘導時に p62 の凝集が増加した。これらの結果は MV-N がオートファジー活性を変化させることにより筋肉変性および筋分化の抑制に関わることを示唆した。

第三章では第一章で作製した MV-N Tg マウスのうち、神経症状がみられた2匹のマウスを解析した。免疫組織化学染色法で、発症 MV-N Tg マウスの脳内 MV-N 発現は無症状 MV-N Tg マウスのものより増加したことがわかった。また発症 MV-N Tg マウスの脳からは神経細胞の変性、消失、樹状突起の消失、脱髄、および TDP-43 proteinopathy などの病変が観察された。in vitro ではマウス神経芽細胞腫由来の N2a 細胞に MV-N を導入し、MV-N による神経突起伸長の阻害を観察した。この時、MV-N 発現 N2a 細胞のオートファジー活性は対照群より増加していた。神経突起伸長率はオートファジーの抑制または促進時に低下することが知られているので、MV-N によるオートファジー活性増加は神経突起伸長の阻害に関わっていると考えられる。これらの結果は麻疹ウイルスの持続感染時に観察される神経変性に MV-N が関与すること示唆し、その中でも神経突起損傷の機序には MV-N が直接的に関与していることを示唆した。

本論文によって得られた筋肉系および神経系における MV-N の作用に関する知見は MV-N によって構成される麻疹ウイルス封入体の病原性発現機構の解明に寄与したと考えられる。よって審査委員一同は本論文を博士(獣医学)の学位を授与するに値すると認めた。