



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

新しい致死性神経病原体ヘルペスウイルスの病原性 発現に関する分子病態学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福土, 秀人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/552

ヘルペスウイルスは広く動物界に存在し、宿主特異性が高く、急性感染後に神経系に潜伏感染する。しかし、稀に種の障壁を超えると強い中枢神経系疾患を引き起こす。また、自然固有宿主に対しても重篤な感染症を引き起こす場合がある。特に、脳炎は致死性が高く、回復後も重度な後遺症が残る。ウマヘルペスウイルス 1 型 (EHV-1) はウマに流行性流産を引き起こし被害が大きい。流産流行時に神経系疾患も引き起こし、注目されている。しかし、神経系への感染・発症のメカニズムは解明されていない。

我々は、1993 年に反芻動物であるトムソングゼル（トナリ）の集団発生脳炎に遭遇し、ヘルペスウイルスを分離した。このヘルペスウイルス（ガゼルヘルペスウイルス 1 型, GHV-1）はウマヘルペスウイルスに近縁であるが、既知のウマヘルペスウイルスとは異なる新型のウイルス、すなわちウマヘルペスウイルス 9 型 (EHV-9) であることを明らかにした (Fukushi et al. 1997, Yanai et al. 1998)。EHV-9 の起原は明らかでないが、何らかの自然宿主から種の障壁を超えてガゼルに感染し、致死性の重篤な脳炎を起こしたと考えられる。我々は、EHV-9 が各種動物に急性致死性脳炎を引き起こす、極めて強い神経病原性を有する新しいエマ [ジングウイルス] であること、およびハムスターが最も感受性の高い実験宿主であることを明らかにし、また、病理組織学的に、いずれの動物でも神経細胞の変性壊死を主徴とし、グリア細胞にはほとんど感染しない、他の神経向性ヘルペスウイルスと異なる特徴を示すことを明らかにした (第 122-127 回日本獣医学会, Fukushi et al. 1999)。さらに、プラーク形成能と神経病原性が関連することを示唆した (第 128 回日本獣医学会)。

そこで本研究ではこの新しいヘルペスウイルス (EHV-9) に焦点をあて、特異的な神経病原性を示す本ウイルスの粒子構築やウイルス増殖制御に関わる遺伝子を明らかにすることを目的とする。同時に、ウマヘルペスウイルス 1 型を用いることにより、広くウマヘルペスウイルスが持つ神経病原性について、分子レベルで明らかにしようとした。ウマヘルペスウイルスは約 150 kb の 2 本鎖 DNA をゲノムとし、少なくとも 75 個の遺伝子が存在することから、一足飛びに特定の遺伝子を同定することは困難である。そこで、ハムスターに対する病原性およびプラーク形成能を指標とし、プラーク変異弱毒型 EHV-9 に対する強毒型 EHV-9 株 DNA 断片のマーカーレスキュー試験によりウイルスゲノム上の位置を明らかにしようとした。さらに、EHV-1 においても様々な臨床分離株を比較することにより病原性支配領域を同定しようとした。そして、作成した EHV-9 遺伝子ライブラリーを用い、これらの実験により同定された領域の遺伝子および他のヘルペスウイルスで病原性に関与するとされている遺伝子について組換え体を作成し、ハムスター脳における病理組織学的変化を評価することにより各遺伝子の機能を病態生物学的に明らかにしようとした。

ヘルペスウイルスの神経病原性に関する研究は主としてオーエスキー病ウイルスについて行われてきた。しかしワクチン開発のための応用的な色彩が強く、未だに不明な点が多く残されている。本研究は EHV-9 が示す神経細胞親和性の病原性を分子レベルから固体レベルへ結び付け明らかにしようとするユニークな研究といえる。本研究によりヘルペスウイルスの神経病原性支配遺伝子を明らかにすることが予想され、その成果は単にウマヘルペスウイルスの病原性を明らかにするばかりでなく、ヒトを含め他のヘルペスウイルス感染症の神経病原性を分子レベルで明らかにする普遍的なモデルを目指した。