岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

新しい致死性・広宿主域ヘルペスウイルスの病原菌および分子構築

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2008-03-12
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 福士, 秀人
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/425

はしがき

ヘルペスウイルスは広く動物界に存在し，一般に宿主特異性が高いウイルスである．初感染では急性感染症を引き起こし，その後，神経節内に潜伏感染することが知られている．しかしながら，一旦，種の障壁を超えると重度の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．特に脳炎は重篤であり，致死性が高く，回復後も重度の後遺症が残る．ウマヘルペスウイルス 1 型(EHV-1)はウマに流行性流産や神経系疾患を引き起こすことが知られている．しかし，感染・発症のメカニズムは不明な点が多い．

我々は 1993 年に反芻動物であるトムソンガゼルの集団に発生した致死性脳炎に遭遇し，原因病原体としてヘルペスウイルスを分離した．このウイルス（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マヘルペスウイルス，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．EHV-9 の起原は現在まで明らかでないが，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引き起こしたと考えられる．我々は 1995 年から 1998 年にわたって比較病理学的解析を行い，EHV-9 が広く様々な動物に感染し，各種動物に急性の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ージングウイルスであること，さらにハムスターが最も感受性の高い実験宿主であることを示唆した．また，病理組織学的には各種動物で脳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．

本研究では，この新しいウマヘルペスウイルス(EHV-9)に焦点をあて，EHV-9 が示す強い神経病原性がウイルス粒子構築やウイルス増殖制御に関わるどの因子に担われているかを明らかにすることを目的とした．さらに，対照として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病原性について明らかにしようとした．

本研究の主な研究成果は以下の通りである．

本研究の基礎となる EHV-9 の動物に対する病原性解析としてウマへの感染実験を実施した．その結果，接種馬は発熱，ウイルス血症および鼻汁へのウイルス排出がみられたが，神経症状は観察されなかった．しかしながら，病理組織学的に非化膿性脳炎がみられ，EHV-9 がウマに対して病原性を有していることが明らかになった．ついで，実験感染モデルを確立するため，シリアンハムスターに接種したところ，強い神経症状を示し，斃死した．病理組織像はトムソンガゼルの自然発生例に類似していた．したがって，ハムスター実験感染モデルが EHV-9 の神経病原性を解析するためのモデルとして有用であることが明らかとなった．そこで，EHV-9 を異種動物由来培養細胞で長期連続継代して変異株を作製し，この変異株の病原性を調べた．はじめに，EHV-9 をウサギ腎臓細胞 RK-13 で継代し，一定期間ごとに性状の変化を調べた．その結果，継代にともないウシ腎臓細胞においてプラーク形成させた際に，大きさが小さいプラークの割合が増加し，23 代目ではほとんどが小プラークとなった．この MDBK 小プラーク形成ウイルスは RK-13 では野生株と同様のプラークを形成した．ハムスターにおける病原性を調べたところ，致死率および死亡までの期間に変化が見られ，弱毒化していた．以上の結果から，ウサギ腎臓細胞由来 RK13 細胞で連続継代することにより，プラーク形成能およびハムスターに対する病原性が変化した変異ウイルスを，さらにプラーククローニングを行うことにより，強毒型クローンおよび弱毒型クローンを得ることができた．プラーク形成能，ハムスターに対する病原性およびハムスター脳内ウイルス増殖能が互いに関連している可能性が示唆された．

本研究により，ウマヘルペスウイルス 9 型の病原性解明の基礎を得ることができた．しかしながら，病原性に関与するウイルス遺伝子に関しては同定するにいたらなかった．今後は，さらに動物レベルでの解析と分子レベルでの解析を有機的に融合させ，病原性発現に関与するウイルス遺伝子とその機能を明らかにする必要がある．