



Title	Studies on epidemiology and virus-host interaction in pathogenicity of Tick-borne encephalitis virus [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	武藤, 芽未
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 甲第13069号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70455
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Memi_MUTO_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：武藤 芽未

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Studies on epidemiology and virus-host interaction in pathogenicity
of Tick-borne encephalitis virus

(ダニ媒介性脳炎ウイルスの疫学および病原性発現に関与する宿主因子の研究)

ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)はフラビウイルス属に分類され、人に重篤な脳炎を起こす人獣共通感染症の原因ウイルスである。自然界において、*Ixodes* 属のマダニと、げっ歯類を中心とした哺乳類動物の間で本ウイルスの感染環が成立している。ヒトは主に感染マダニの吸血によって TBEV に感染する。ヨーロッパ諸国とロシアを中心に年間約 10,000 人の患者が報告されているが、TBEV の病原性メカニズムはほとんど明らかになっておらず、未だ生ワクチンやウイルス特異的な治療法はない。また本ウイルスにはヨーロッパ型、シベリア型、極東型の 3 つのサブタイプが存在し、それぞれ異なる病態を示す他、同一のサブタイプにおいても株間で異なる病原性を有する株が報告されている。しかしそれらの病原性の相違を決定するウイルス側因子は、現在特定されていない。

第一章では、モンゴルにおける TBEV の疫学調査及び、分離されたウイルスの性状解析を行った。モンゴルでは過去に行われた調査においても、病原性の異なる 2 つのサブタイプが分布していることが示唆されているが、分離例も少なく病原性等の生物学的性状も不明である。そこで本研究では、モンゴル北部におけるダニ媒介性脳炎の疫学的危険度を評価するため、現在流行しているウイルスの分離及び生物学的性状の解析を試みた。モンゴル北部の Selenge 州において 26 プール (680 匹) の *I. persulcatus* 乳剤を接種した BHK 細胞において、9 プールが TBEV 遺伝子及びウイルス抗原陽性を示した。分離株のエンベロープ (E) タンパク質領域の遺伝子を解析したところ、全ての株が同一クラスターを形成し、シベリア型に分類されることが明らかとなった。このうち MGL-Selenge-13-12 および MGL-Selenge-13-14 の二株の分離ウイルスの全ゲノムを決定し、生物性状解析を行ったところ、培養細胞においては同様の増殖性を示したが、マウスモデルにおいては異なる病原性を示

した。全ゲノム解析から、この2株間では13個のアミノ酸の相違があり、これらの数個のアミノ酸自然変異がTBEVのマウスにおける病原性に関与していることが示唆された。

第2章では、低病原性を示すOshima 5-10株および、高病原性を示すロシアの脳炎患者由来である標準株のSofjin-HO株の病態発現機構における宿主との相互作用についての解析を試みた。TBEVの3'-UTR variable regionは株間での多様性が高く、ヒトの患者由来株や、実験室継代を繰り返した株においては、本領域における欠損やpolyAの挿入が見られることが知られている。Oshima株の3'-UTR variable region内には、7つのstem loop (SL)構造が存在することが知られており、このうちSofjin株では3、4及び5番目のSL構造(SL3、SL4及びSL5)を欠損している。先行研究から、Oshima株の3'-UTR variable regionへSofjin株の3'-UTR variable regionを導入したウイルスでは、マウスにおける病原性が上昇する事が報告されている。このことから、ウイルス感染時における宿主応答が病態発現機構において役割を果たしていることが示唆された。本研究では、本領域と宿主との相互作用を調べるため、Oshima株に特異的に結合するタンパク質としてCSDE1、FMRP、ILF3、STRBPを同定した。また、Sofjin株と同様のSL3-5の欠損によっていずれのタンパク質との結合が減少し、SL領域の部分的な欠損では宿主タンパク質との結合能が保持されることが示された。CSDE1及びFMRPはRNA代謝、ILF3は免疫系の制御に関わる事が知られており、他のフラビウイルスの増幅においてもウイルスRNAと結合し作用することが報告されている。

以上の本研究結果から、TBEVの株間の病原性の相違は、ウイルス側因子の変化および宿主との相互作用が重要であることが明らかとなった。これらの成績は、今後TBEVをはじめとするフラビウイルスの病態発現機構の解明と、ワクチン及び予防・治療法の開発に大きく貢献するものと期待される。

(様式 5) Form 5 ← 消してから提出すること Erase this part before submission

学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学） 氏名：○ ○ ○ ○
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Studies on the
(. . . における に関する研究)

○○
○○○○○○○○○○○○○○○.....

- 注 1) 論文の題名が外国語の場合には、日本語訳を（ ）を付して記入すること。
- 2) 要旨は、日本語で 3,000 字以内または英語で 500 語以内で記載すること。
- 3) 学位論文題目は、学位論文及び「論文目録」に記載の学位論文名と完全に一致させること。

- Notes: 1) In the case that the title is in English, also provide a Japanese title in parenthesis.
2) Abstract must be written within either 3,000 Japanese characters or 500 English words.
3) The title of the doctoral dissertation shall be exactly the same as the title of "Doctoral dissertation" and that is on the "List of publications (form 3)"