



Title	Studies on mechanisms of rabies virus infection, proliferation, and pathogenesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	板倉, 友香里
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 甲第15517号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89938
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/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	Yukari_Itakura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：板倉 友香里

審査委員	主査 教授	荻和 宏明
	副査 准教授	松野 啓太
	副査 講師	佐々木 道仁
	副査 教授	澤 洋文

学位論文題名

Studies on mechanisms of rabies virus infection, proliferation, and pathogenesis

(狂犬病ウイルスの感染増殖および病態発現機構に関する研究)

狂犬病ウイルス (RABV) を原因とする狂犬病は、ヒトを含む幅広い哺乳類動物で致死的な神経症状を引き起こす人獣共通感染症である。発症予防に有効なワクチンが存在する一方、有効な治療法が確立されておらず、アジアやアフリカを中心に死亡者数は毎年約 6 万人と推定される。本研究では、治療薬開発研究の基盤となる RABV の病原性発現ならびに感染増殖機構に関する知見を集積するため、RABV の病原性および感染・増殖機構の解明に取り組んだ。

第一章では、G 蛋白質の 333 位 (G333) に依存する RABV の病原性規定因子を探索した。RABV は、G333 のアミノ酸にグルタミン (Q) を保有することで病原性が低下することが知られている。例として、G333 に Q をもつワクチン株 HEP は弱毒型であるが、G333 をアルギニン (R) に置換した HEP^{333R} 株はマウスに致死的な病原性を示す。RABV の多くの株は、強い神経指向性を有するが、HEP 株は神経特異性の低下が報告されており、本研究では、脳内での IFN (インターフェロン) 主要産生細胞であるアストロサイトへの感染に着目した。HEP 株と HEP^{333R} 株のアストロサイトにおける感染・増殖性は、培養細胞、初代培養細胞およびマウスの脳においても同様の傾向であり、HEP^{333R} 株はアストロサイトに対し低親和性を示した。また、HEP^{333R} 株感染マウスでは、アストロサイトによる IFN 産生効率も低いことが明らかとなった。免疫健全マウスにおいては、HEP^{333R} 株感染マウスのみが狂犬病を発症する一方、IFN 受容体欠損マウスにおいては、HEP 株は HEP^{333R} 株と同等の致死的な病原性を発揮した。このことから、HEP 株の弱毒化には IFN が寄与することが示唆された。以上の結果より、第一章では、G333 に依存した RABV の病

原性の違いには、アストロサイト感染亢進による IFN 産生とそれに続く抗ウイルス活性の違いが関与することが明らかになった。

第二章では、RABV 感染増殖に関与する宿主因子の探索および機能解析を実施した。siRNA ライブラリを用い、RABV 感染増殖に関与する宿主因子として ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) 構成因子の TSG101

(tumor susceptibility gene 101 protein) を同定した。ESCRT は脂質膜の調節や切り離しを担う蛋白質群である。TSG101 は、late-ドメイン (L-ドメイン) を介し RABV のマトリックス蛋白質 (M) と相互作用した。L-ドメインは様々なウイルス間で保存され、ウイルス感染後期過程に機能するアミノ酸配列モチーフからなる。RABV の株間でも、L-ドメインは広く保存され、固定毒株および街上毒株ともに、TSG101 の発現抑制によりウイルス産生量が低下した。RABV M が有する L-ドメインは、PY 及び YL モチーフから構成され、TSG101 との相互作用には、YL モチーフが強く関与することが示唆された。また、YL モチーフを置換した RABV 変異体は、細胞での増殖性及びマウスにおける病原性が低下し、ウイルス蛋白質の細胞内凝集及びウイルス粒子の弾丸型形状の破綻を認めた。これらの性状の異常は、TSG101 発現抑制細胞における親株ウイルス感染下でも共通して認められた。以上の実験結果より、第二章では、RABV の出芽及び弾丸状ウイルス粒子形成が宿主 TSG101 依存的であり、本過程には、YL モチーフを介した RABV M-TSG101 相互作用が重要であることが示唆された。

本研究は、第一章ではウイルス因子側から、第二章では宿主因子側からアプローチすることにより、RABV の新たな病原性発現 (弱毒化) 機構、ならびに出芽・弾丸状粒子形成の分子機序を提唱した。狂犬病の流行を阻止するためには、RABV を野犬の集団内で制御することが求められるが、野犬や野生動物用に使用される生ワクチンの作製には、ウイルスの病原性を規定する機序を理解することが重要となる。また、ウイルス-宿主間相互作用の理解は、自身の増殖に宿主を必須とするウイルスの感染環を理解する上で必至である。これらの研究が、RABV 感染の分子基盤解明に向けた更なる研究を促進し、今後の研究成果が狂犬病の新規治療法開発へとつながることが期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者板倉友香里氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。