



HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13069号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70455
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Memi_MUTO_review.pdf, 審査の要旨



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：武藤 芽未

審査委員	主査	教授	荻和	宏明
	副査	教授	木村	享史
	副査	准教授	今内	覚
	副査	准教授	好井	健太朗

学位論文題名

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關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 の病原性発現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。

本論文の第 1 章において、武藤氏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った。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-21 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 2 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、両株は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、2 株間では 13 個のアミノ酸の相違があり、これらのアミノ酸自然変異が TBEV のマウスにおける病原性に参与していることが示唆された。

第 2 章において、武藤氏は低病原性を示す TBEV 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 5-10 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、これらのうち Sofjin-HO 株では 3、4 及び 5 番目の SL 構造 (SL3、SL4 及び SL5) が欠損している。先行研究から、Oshima 5-10 株の 3'-UTR variable region へ Sofjin-HO 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 5-10 株の 3'-UTR variable region 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-HO 株と同様の SL3-5 の欠損によっていずれのタンパク質とも結合が減少し、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。

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。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者武藤芽未氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。