



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the cellular responses of duck cells to Duck Tembusu virus and Japanese encephalitis virus infection and the effect of minocycline on Duck Tembusu virus-infected neurons [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	KULPRASERTSRI, Sittinee
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14748号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83872
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sittinee_KULPRASERTSRI_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: Sittinee KULPRASERTSRI

審査委員	主査 教授	安居 院 高 志
	副査 教授	木 村 享 史
	副査 教授	澤 洋 文
	副査 准教授	小 林 進 太 郎
	副査 助教	青 島 圭 佑

学位論文題名

Studies on the cellular responses of duck cells to Duck Tembusu virus and Japanese encephalitis virus infection and the effect of minocycline on Duck Tembusu virus-infected neurons

(アヒルテンブスウイルスおよび日本脳炎ウイルス感染に対するアヒル細胞の応答ならびにアヒルテンブスウイルス感染神経細胞に対するミノサイクリンの効果に関する研究)

アヒルテンブスウイルス (DTMUV) と日本脳炎ウイルス (JEV) は共に蚊媒介性フラビウイルスに属する。DTMUV はさまざまな鳥に感染し、他の神経向性フラビウイルスと同様に重度の神経症状を惹き起こす。一方、JEV の生活環において鳥はレゼルボアないし増幅宿主として機能する。DTMUV とは異なり、JEV に感染した鳥は顕著な臨床徴候を示さない。鳥への感染において DTMUV と JEV が示す神経病原性の差異を規定する因子には不明な点が多い。また、鳥類神経細胞の適切な培養モデルがないため、DTMUV および JEV に感染した鳥における神経細胞死と神経細胞に特有な自然免疫応答についてはほとんど研究されていない。そこで申請者は、第 1 章では初代培養アヒル神経細胞 (DN) を用いて DTMUV と JEV の神経病原性を比較検討した。第 2 章では、抗 DTMUV 治療法の開発の一助となることを目的とし、DTMUV に感染した DN におけるミノサイクリンの有効性を検討した。

第 1 章では、DTMUV KPS54A61 株および JEV JaGAr-01 株の感染により DN とアヒル線維芽細胞 (DF) に誘発される変化をアポトーシスと自然免疫応答に着目して検索した。DN と DF は共に DTMUV と JEV に対し高感受性であり、高レベルのウイルス複製が認められた。DN と DF のいずれにおいても DTMUV は JEV に比較してより強い程度のカスパーゼ 3 依存性アポトーシスを惹起した。さらに、DN と DF のいずれにおいても DTMUV は JEV に比較してより高レベルの自然免疫関連遺

伝子発現を誘導した。しかしながら、JEV 感染細胞に比較して DTMUV 感染細胞で観察されたより高レベルの自然免疫関連遺伝子発現はウイルス複製の抑制と細胞死の抑制に寄与していないと考えられた。DTMUV 感染 DN と JEV 感染 DN で認められたアポトーシスの程度の差異は、鳥においてこれらのウイルスが示す神経病原性の差異に関連している可能性が示唆された。これらの比較研究により得られた知見は、鳥における DTMUV と JEV の神経病原性を理解する上で基本的な情報になると考えられる。また、本研究で培養方法が確立された DN は、DTMUV および JEV に感染した鳥の神経細胞で発生するさまざまな現象の機序を解明する上で有益なモデルであると考えられる。

DTMUV 感染症に対する承認されたワクチンや効果的な治療法は存在しない。そこで第 2 章では、DTMUV に感染した DN におけるミノサイクリンの神経保護効果を検討した。ミノサイクリンには抗アポトーシスおよび抗炎症特性があることが報告されており、ウイルス性脳炎を含む種々の神経疾患の治療に広く使用されている。本研究において、ミノサイクリンは DTMUV 感染によって引き起こされる細胞死から DN を保護した。一方で、ミノサイクリン処理された DN において DTMUV 産生量の減少は認められなかった。これらの結果により、ミノサイクリンがウイルス複製の阻害ではなく、アポトーシスの阻害を通じて DTMUV 感染に対する神経保護能を示すことが示唆された。

以上の研究により、DTMUV および JEV の感染によってアヒルに引き起こされる細胞死のメカニズムと自然免疫応答に関する基礎的知見が提供され、さらに DTMUV 感染に対するミノサイクリンの神経保護効果が明らかになった。ミノサイクリンは DTMUV 感染症の治療において候補薬になる可能性を有する。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Sittinee Kulprasertsri 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 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。