



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on prion propagation in neurons and neurons vulnerable to prion infection [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Erdenebat, Temuulen
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第16474号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95507
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Temuulen_Erdenebat_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（感染症学）

氏名：ERDENEBAT Temuulen

審査委員	主査 教授	迫 田 義 博
	副査 教授	堀 内 基 広
	副査 教授	乙 黒 兼 一
	副査 准教授	小 林 進 太 郎

学位論文題名

Studies on prion propagation in neurons and neurons vulnerable to
prion infection

(神経細胞におけるプリオンの増殖とプリオン感染に脆弱性を示す神経細胞
に関する研究)

プリオン病は治療法が確立されていない致死性神経変性疾患である。プリオン病における神経変性機構は未だ十分に理解されておらず、その機構の解明は新たな治療標的の同定に発展する重要な研究である。本研究ではプリオン病における神経病態の解明を目的として、神経細胞におけるプリオンの増殖とプリオン感染に脆弱性を示す神経細胞について研究を行い以下の知見を得た。

第1章では、プリオン感染マウスの脳における異常型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) の蓄積が脳領域により異なることに着目して、プリオン増殖の神経細胞指向性を解析した。プリオン 22L 株を脳内あるいは腹腔内接種したマウスでは、大脳皮質および視床では顕著な PrP^{Sc} の蓄積が認められるが線条体における PrP^{Sc} の蓄積は軽度であるという脳領域特異的な PrP^{Sc} の蓄積が認められた。22L 株を視床および線条体に接種した場合、接種後 14 日には視床では接種部位から離れた部位で PrP^{Sc} が検出されたが、線条体では接種部位に限局して PrP^{Sc} が検出されたことから、線条体ではプリオンの増殖効率が悪いことが示唆された。大脳皮質は興奮性神経細胞のマーカーである小胞型グルタミン酸トランスポーター1 (vesicular glutamate transporter, Vglut1) 陽性神経細胞、視床では Vglut1 に加え、同じく興奮性神経細胞のマーカーである Vglut2 を発現する神経細胞が多く存在すること、および線条体は主に小胞型 GABA トランスポーター (vesicular GABA transporter, Vgat) を発現する抑制性神経細胞で構成されることを確認し、 PrP^{Sc} の脳内分布が興奮性神経細胞の分布と類似することを示した。そこで、大脳皮質、視床、および線条体から初代神経細胞を培養してプリオンの増殖を PrP^{Sc} の検出により調べた。 PrP^{Sc} は神経細胞表面に紐状の染

色像として検出され、PrP^{Sc} 強陽性となる神経細胞の頻度は大脳皮質由来神経細胞で高く、線条体由来神経細胞で低かった。プリオンが興奮性神経細胞でより効率良く増殖する可能性が示唆されたことから、グルタミン酸と GABA の二重染色により、初代神経細胞を興奮性および抑制性神経細胞に区別してプリオンの増殖効率を調べたところ、PrP^{Sc} 強陽性となる神経細胞の頻度が興奮性神経細胞で高く抑制性神経細胞で低かった。以上の結果から、22L 株の興奮性神経細胞指向性が明らかとなった。さらに、22L 株感染マウスの視床後外側腹側核では Vglut1 および Vglut2 陽性神経細胞の減少が認められたが、隣接する視床網様核では Vgat 陽性神経細胞の減少が認められなかったことから、視床の Vglut1 および Vglut2 陽性興奮性神経細胞が 22L 株感染に脆弱性を示すことが明らかとなった。

第 2 章では、22L 株が感染した初代神経細胞と初代アストロサイトで PrP^{Sc} の局在が大きく異なることを示した。PrP^{Sc} は神経細胞の表面に紐状の染色像として検出されたが、初代アストロサイトでは、細胞内の顆粒状の染色像として検出された。PrP^{Sc} の局在の違いはそれぞれの細胞におけるプリオン増殖機構が異なる可能性を示唆したが、細胞表面に発現する正常型プリオンタンパク質 (PrP^C) を抗体によりブロックすると、神経細胞表面で紐状に染色される PrP^{Sc} の産生は阻害され、アストロサイトでは細胞内に顆粒状に染色される PrP^{Sc} 染色像の顆粒サイズが小さくなったことから、神経細胞とアストロサイトで PrP^{Sc} の局在は異なるが、細胞表面に発現する PrP^C が PrP^{Sc} 産生の基質となるという共通性が示唆された。また、この結果は、神経系の初代培養細胞が、プリオン増殖の詳細な分子機構および神経病態の解析に有用な *ex vivo* のモデルとなることを示している。

本論文はプリオン増殖の興奮性神経細胞指向性とプリオン感染に対する興奮性神経細胞の脆弱性を示した初めての論文であり、学術的な意義が顕著である。また、プリオン病の神経病態機構の解析における神経系の初代培養細胞の有用性を示した。これらは、プリオン病の神経病態機構の解明をさらに進める重要な成果であり、博士の学位を授与するに相応しい研究成果と考えられる。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 ERDENEBAT Temuulen 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。