

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	安藤 良徳
論文題目	中枢神経組織への単純ヘルペスウイルス易感染性とその新規抑制メカニズムの 解明研究		
(論文内容の要旨) 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) は中枢神経組織に侵入し、致死性のヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) を誘導する。近年、有効な抗HSV薬が開発され、HSE患者の死亡率は顕著に改善したものの、依然として、HSE回復患者には様々な神経学的後遺症が出現するという大きな課題が残っている。すなわち、この課題の克服には、HSVによる中枢神経組織障害メカニズムをより深く理解し、既存の治療法だけでなく、異なる作用メカニズムによる新たな治療法を確立することは極めて重要である。本研究では、初めに、ラット脳海馬スライス培養を用いて、HSV type 1 (HSV-1) による組織障害過程を細胞レベルで詳細に検討し、脳組織内神経細胞の間にはHSV-1に対する脆弱性の差異があることを新たに見出した。これは、HSV-1感受性を規定する内因性分子が、ある種の神経細胞には存在することを示唆する。そこで、<i>in vivo</i>において、このようなウイルス感受性の差異が見られるかを検証すべく、GFP発現HSV-1の接種によるHSEラットモデルを作製した。このモデルの解析の結果、一部のHSV-1接種ラットは一過性の脳炎を発症後、ウイルス感染細胞が減少し、速やかに回復すること、そして、この脳炎回復ラット脳組織内の神経細胞にApolipoprotein B messenger RNA editing enzyme, catalytic polypeptide 1 (Apobec1) が誘導されることを新たに見出した。培養細胞を用いた<i>in vitro</i> HSV-1感染実験から、Apobec1は強力な抗HSV-1活性を有することが分かった。以上の結果から、Apobec1はHSV-1感染により脳組織内神経細胞にその発現が誘導され、HSEの進行を阻止しうることが強く示唆された。Apobec1のような強力なHSV-1抑制分子が、HSEへの有用な新規治療分子となる可能性がある。			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、HSV-1が誘導するHSEの病態を解明するために、HSV-1による海馬組織障害過程を詳細に解析するとともに、新規HSV-1抑制因子Apobec1の同定とその抑制メカニズムを示したものである。

HSV-1感染に起因し、致死性の中枢神経組織疾患であるHSEは、効果的な抗HSV薬の出現により、その死亡率は顕著に減少した。しかし、依然として、HSE回復患者には様々な神経学的後遺症が頻発する。申請者は、この課題を克服するためには、HSV-1による中枢神経組織障害過程を詳細に解析することで、既存の治療法とは異なる作用メカニズムの新規治療法を確立できる可能性があると考えた。HSE回復患者には記憶障害が高頻度で出現することから、まず初めに、申請者はHSV-1感染による海馬組織障害性を細胞レベルで検討した。HSV-1を感染させたラット脳海馬スライス培養系を用いた細胞障害性の経時的解析により、HSV-1は極めて強力な神経細胞向性を示し、グリア細胞よりも早期に神経細胞破壊を誘導すること、海馬神経細胞群のうち、歯状回顆粒細胞はHSV-1感染に対して最も脆弱な神経細胞であることを明らかにした。すなわち、中枢神経組織を構成する細胞群の間にHSV-1感染に対する脆弱性の差異があることを示した。次に、申請者は、生体内において、特に、神経細胞群の間にこのような脆弱性の差異が見られるかを検討するために、哺乳ラットにGFP発現HSV-1を頭蓋内接種し、ヘルペス脳炎ラットモデルを作製した。そして、一部の感染ラットが一過性の脳炎を発症後、速やかに回復することを見出し、マイクロアレイ解析により、このラットの脳組織でApobec1遺伝子の発現が上昇していることを示した。申請者は、Apobec1がHSV-1に感染した神経細胞で発現誘導されることを明らかとした。そして、培養細胞を用いた*in vitro* HSV-1感染により、Apobec1は強力なHSV-1抑制活性を有し、その活性は主にこの分子のシチジン脱アミノ化反応に依存することを見出した。以上の結果から、申請者は、HSV-1感染により中枢神経組織で異所的に発現誘導され、強力な抗HSV-1活性を有する分子としてApobec1を同定し、この分子は新たなHSE治療法確立への極めて有力な候補分子になる可能性を示した。

HSV-1による中枢神経組織障害メカニズムを明らかにし、さらに、申請者が新規に同定した抗HSV-1宿主因子Apobec1によるウイルス抑制機構を示した本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。平成22年1月28日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日