

## 審査の結果の要旨

吉河智城

本研究は、神経系特異的な感染を引き起こすポリオウイルス(PV)の *in vivo* 及び *in vitro* における感染感受性決定機構への、I型インターフェロン(IFN)の関与について解析を試みている。具体的には、1. ヒトポリオウイルスレセプター(PVR)を発現するトランスジェニックマウス(PVR-tg マウス)と、IFN $\alpha$ / $\beta$ レセプターを欠損しているノックアウト(KO)マウスとを交配して作出したマウス(PVR-tg/*Ifnar* KO マウス)を用いた、*in vivo* におけるPVの組織特異的病原性発現機構の解析、2. 霊長類由来の株化細胞、及びPVR-tg マウス及びPVR-tg/*Ifnar* KO マウス由来の初代培養腎、肝細胞を用いた、*in vitro* におけるPVの由来組織特異性の消失機構の解析を行い下記の結果を得ている。

1. PVR-tg マウスと、PVR-tg/*Ifnar* KO マウスを用いて感染実験を行ったところ、本来の標的組織ではない肝や脾等でもPVが効率よく増殖し、PV感染が中枢神経特異的でなくなることを明らかにした。更にPVR-tg マウスにおけるIFN応答を調べると、非神経系組織ではIFN誘導及び抗ウイルス活性を司るIFN-stimulated genes (ISGs) mRNAの発現がPV感染前から見られ、感染後更に誘導されていた。一方神経系組織ではISGs mRNA発現は感染前ではほとんど確認できず、感染後も非神経系組織と比較して十分に誘導されていないことを明らかにした。この実験結果からI型IFNは非標的組織においてPVの増殖を抑制する負の制御因子であると結論した。
2. PVR-tg マウス及びPVR-tg/*Ifnar* KO マウスの腎、肝の初代培養細胞、ヒト由来株化細胞を用いて感染実験を行った。IFN 応答について調べると、PVが効率よく増殖する霊長類由来の株化細胞やPVR-tg マウス由来の初

代培養腎細胞では、感染後の ISGs mRNA の発現は確認できなかった。一方で PV の増殖効率が悪い PVR-tg マウス由来の初代培養肝細胞では感染後の速やかな ISGs mRNA の誘導が観察された。しかし、PVR-tg/*Ifnar* KO マウス由来の初代培養肝細胞では PV は効率よく増殖することが明らかとなった。これよりウイルス感受性は IFN 応答性の有無によって決定されていることが強く示唆される結果となった。つまり非神経系組織由来の培養細胞がウイルス感受性を獲得する原因には、培養条件と IFN 応答の変化が大きな役割を果たしていると結論した。

以上、本論文は PV 感染において、I 型 IFN 応答による自然免疫は、*in vivo* と *in vitro* 両方において他の因子と複合的に関与しつつ、PV 感受性を決定する負の制御因子であることを明らかにした。すなわち PV 感受性の決定においてこれまで提唱されてきた PVR の存否や IRES (Internal ribosomal entry site) の組織特異的活性発現による決定だけでなく IFN に依存した感受性の決定機構が重要であることを示しており、学位の授与に値すると思われる。