

## 審査の結果の要旨

氏名 松田法恵

本研究は、ポリオウイルス (PV) 感染による神経細胞での細胞変性効果 (CPE) の発現機構について、CPE 発現条件および原因となるウイルス因子について明らかにするために実験を試みたものであり、次の結果を得ている。

1. 神経細胞 (SK-N-SH 細胞) に PV 欠陥干渉 (DI) 粒子(子孫ウイルスを産生しない変異体) を感染させたところ、CPE が観察されなかった。野生型 PV 感染 SK-N-SH 細胞に抗 PV 抗体もしくは抗 PVR 抗体を添加し、子孫ウイルスによる複数回感染を阻害した場合にも同様に CPE が観察されないことから、神経細胞は PV の 1 回感染には抵抗性を示し、CPE の発現には複数回の感染が必要であることが示唆された。
2. HeLa 細胞、SK-N-SH 細胞でポリオウイルスを用いたウイルス干渉実験を行ったところ、2 回目に感染したウイルスからの子孫ウイルス産生、ウイルスタンパク質合成が観察されたことから、2 回目の感染が成立していることが明らかとなり、複数回の感染が起りうることが強く示唆された。
3. HeLa 細胞に比べて SK-N-SH 細胞ではウイルス干渉は起りにくく、神経細胞では複数回の感染が起りやすいことが示唆された。
4. 正常な PV 構造タンパク質を発現しない PV 変異体 2A-HA del ma2 および OM del P1 を用いて SK-N-SH 細胞に複数回感染を行ったところ CPE が観察されなかったことから、PV 構造タンパク質が CPE 発現に関与することが示唆された。
5. ワクチニアウイルスベクターを用いて、HeLa 細胞および SK-N-SH 細胞で PV 構造タンパク質 (P1) を単独発現させたところ、両細胞において CPE が観察され、構造タンパク質が単独で細胞変性効果を持つことが明らかとなった。
6. 構造タンパク質単独発現 SK-N-SH 細胞に、抗 PV 抗体もしくは抗 PVR 抗体 (野生型 PV 感染 SK-N-SH 細胞に対し CPE 抑制効果を持つ。) を添加し

た場合、抗体による CPE 抑制効果はみられなかったことから、抗体が細胞内部で構造タンパク質の細胞変性効果を抑制する可能性は低く、細胞外部で子孫ウイルスによる感染を阻害することにより CPE を抑制することが強く示唆された。

以上、本論文はポリオウイルス感染による神経細胞での CPE 発現において、複数回の感染が必要であることを示し、さらに PV 構造タンパク質が CPE の原因因子であることを明かとし、2A プロテアーゼには耐性であることを示した。本研究は PV の神経病原性の解明および PV ベクター開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するもとであると考えられる。