

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座	氏 名	岩佐 正
<p>主論文の題名</p> <p>Apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells by wild-type measles virus infection is induced by interaction of hemagglutinin protein and cellular receptor, SLAM via caspase-dependent pathway</p> <p>主論文の要旨</p> <p>麻疹はワクチン接種により先進国では激減したが、今なお発展途上国を中心に毎年 3000 万人以上の患者がでてゐる。麻疹ウイルス (MV) 感染症は、リンパ球減少症や細胞性免疫低下を引き起こすが、その機序は十分には解明されていない。麻疹ウイルスは、細胞表面受容体に吸着・侵入し複製・増殖する。その細胞表面受容体には、ワクチン株および実験株に対する CD46 とすべての麻疹ウイルス株に対する signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) の存在が知られている。また、麻疹ウイルスの細胞侵入にはエンベロープ上に存在する Hemagglutinin (H) 蛋白と Fusion (F) 蛋白が関与し、H 蛋白がこれらの受容体に結合する働きを持っている。</p> <p>様々な報告より麻疹感染細胞のアポトーシスが、免疫抑制を引き起こす重要な役割を持っていると推測される。しかし、アポトーシスの機序に関してはあまり解明されていない。そのため、麻疹ウイルス感染ヒト末梢血単核球 (PBMC) のアポトーシスを <i>in vitro</i> で検討した。その結果、UV 照射にて不活化した麻疹ウイルスおよび麻疹生ウイルスで処理した PBMC ではそれぞれアポトーシスが誘導され、そのアポトーシスは不活化した麻疹ウイルス量に依存して増加を示した。さらに、野生株感染 PBMC のアポトーシスは抗 SLAM 抗体と抗 MVH 蛋白抗体でそれぞれ阻害され、可溶性 MVH recombinant protein で処理された PBMC はアポトーシスを誘導した。これらは、麻疹ウイルス感染 PBMC のアポトーシス誘導がウイルスの増殖なしに H 蛋白と受容体との相互作用によって引き起こされていることを示した。この PBMC のアポトーシス誘導は、野生株処理によるものでは pan-caspase inhibitor で阻害されたが、実験株処理によるものでは阻害されなかった。これはウイルス受容体 (SLAM、CD46) によってアポトーシス経路が異なる可能性が示唆された。野生株感染 PBMC のアポトーシス経路には、ウェスタンブロットにて</p>			

(注) 2, 000 字以内にまとめて記入すること。

Cspase-3、8、9 の発現を認め内因性と外因性の両方が関与していることが示唆された。

本論文は、麻疹ウイルスにより誘導される末梢血単核球アポトーシスと免疫抑制の分子機構を解明するための、重要な新知見となるであろう。