

Aberrant fetal macrophage/microglial reactions to cytomegalovirus infection

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 万幾子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3008

論文審査の結果の要旨

サイトメガロウイルス(CMV)は胎生期に感染し、重篤な場合、遅発性の脳障害を引き起こす。ヒトの CMV を良く反映するマウス CMV (MCMV) 胎盤内感染モデルを用いて、中枢神経系の形成に重要な胎生期の CMV 感染による脳障害メカニズムについて免疫組織学的、生化学的に明らかにすることを目的とした。妊娠 13.5 日目の C57BL/6 マウス胎盤内に MCMV を感染させて、脳内のウイルス粒子量及びウイルス DNA 量、MCMV 感染細胞の同定、マクロファージ(M ϕ)とミクログリア(Mi)の発現、脳内免疫細胞及び大脳全体の inducible nitric oxide synthase (iNOS)やサイトカイン類の polymerase chain reaction による定量、細胞増殖アッセイ、大脳皮質上層と下層マーカーの免疫染色を施行して、多角的に解析した。その結果、胎盤に接種した MCMV は胎盤、肝臓、脳の順で経時的増殖が強く、脳内の MCMV 感染巣は血管周囲性の神経幹/前駆細胞であり、M ϕ が感染細胞として脳障害の中心的役割をしていることがわかった。非感染部位には iba-1 陽性 Mi/M ϕ が増加し、大脳皮質板にも Mi が出現していた。脳実質の感染巣では MHC class II や iNOS を発現しており、活性化していたが、Mi は非活性化状態だった。MCMV が感染した脳室帯の神経幹/前駆細胞では BrdU が摂取されず、細胞増殖の抑制(特に大脳皮質上層を形成する細胞)が示唆された。これらの結果から、MCMV 胎盤内感染による大脳原基への病原性機構として、神経幹/前駆細胞への MCMV 感染による直接的な細胞増殖停止と、間接的に生じる大脳皮質上層(II/III 層)の形成障害が考えられた。脳 M ϕ は、MCMV の感染細胞(伝播細胞)であるとともに、胎仔脳における初期免疫応答の主役であると考えられた。審査委員会では、MCMV モデルで CMV 脳障害メカニズムについて解析し、ウイルス伝播様式と初期免疫応答を初めて明らかにしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 尾内 康臣

副査 福田 敦夫

副査 鈴木 哲朗