

第 77 回関西実験動物研究会
西ナイルウイルスの最新情報

2. 西ナイルウイルス感染に対する宿主側免疫防御機構の解明

真下知士 (京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設)

2002 年夏、アフリカ北部ナイル川流域の風土病として知られていた西 (ウエスト) ナイル熱がアメリカ全土で猛威をふるった。米疾病対策センター (CDC) によると 2002 年で 3873 人の感染者が確認され、そのうち 246 人が死亡した。感染は西に向かって広がりつつあり、日本への伝播もおそれられている。

ウエストナイル熱などのフラビウイルスは、蚊やダニを媒介して感染する + 鎖 RNA ウイルスの一種である。その中には、黄熱、デング熱、日本脳炎などヒトに重篤な病状を引き起こすウイルスも含まれている。これまでの疫学的研究から、ウイルス感受性に対して宿主側の遺伝素因の関与が示唆されている。例えばキューバにおけるデング熱の疫学調査では、黒人原住民が白人コーカシアンよりもウイルス感染に対して抵抗性を示すといった報告がある。

我々はこのウイルス感染に対する宿主側免疫防御機構を解明するため、マウスモデルを確立した。1998 年イスラエルに発生したウエストナイルウイルス (1999 年ニューヨークで発生したウイルスとは、わずか 0.3% のアミノ酸配列の違いしかない) を BALB/c や C57BL/6 のような実験マウス系統に腹腔内感染させると、全例が感染後 10 日以内に脳炎を発症し死亡する。それに対し、野生由来近交系マウスでは死亡せずに抵抗性を示す。我々はこのマウスモデルを用いてポジショナルクローニング法により、ウエストナイルウイルス抵抗性を支配する遺伝子として 2'-5'-oligoadenylate synthetase (2'-5'-OAS) を同定した (1)。また大規模ゲノムシーケンスおよびコンピュータプログラムを用いた詳細なゲノム構造解析により、マウスでは少なくとも 10 個の 2'-5'-OAS 遺伝子が、クラスターとして存在することも明らかとなった (2)。個々の遺伝子発現解析、および遺伝子機能についても検討する。

(1) Mashimo, T. *et al.*, A nonsense mutation in the gene encoding 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase/L1 isoform is associated with West Nile virus susceptibility in laboratory mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99: 11311-6.

(2) Mashimo, T. *et al.*, Structural and Functional Genomics, and Evolutionary Relationships in the Cluster of Genes Encoding Murine 2'-5'-Oligoadenylate Synthetases. submitted.