

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	市川 健之助
学位授与の要件	学位規則第4条第1項・2項該当		
論 文 題 目			
<p style="text-align: center;">鳥類の宿主免疫応答機構に関する研究 (Study on host immune responses in birds)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	堀 内	浩 幸
審査委員	教 授	山 本	卓
審査委員	教 授	矢 中	規 之
審査委員	准教授	松 崎	芽 衣
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は第1章緒言、第2章「ニワトリ内在性プロモーターを利用した duck RIG-I の発現系の確立」、第3章「HPAIV 応答におけるニワトリ MDA5, LGP2 の機能解析」、第4章総合考察、第5章総括から構成されている。</p> <p>第1章では、研究の背景として、高病原性鳥インフルエンザ (HPAIV) 感染症の抑圧には、獲得免疫機構 (ワクチン接種) では限界があり、自然免疫を強化した「HPAIV に感染しない、もしくはウイルスを拡散させない」鳥類の育種が必要であり、自然免疫系における宿主免疫応答機構の解析の重要性が記述されていた。またこれを解析する上で、HPAIV の自然宿主である水禽類が保持している RIG-I に着目したことで、ニワトリには進化的に RIG-I が欠失しており、RIG-I のニワトリ細胞内での機能、また他の自然免疫関連分子の動態の解析が重要であることが、これまでの知見をもとに説明されていた。</p> <p>第2章では、自然免疫系における宿主免疫応答機構の解析のモデルとして、ゲノム編集技術を用いてニワトリ細胞 (DF-1) に感染依存的なアヒル RIG-I 発現細胞を樹立したこと、また本細胞を用いて HPAIV 由来 RNA に模した poly (I:C) を細胞内に挿入する擬似感染実験により、自然免疫に関連した遺伝子群の発現が一過的に増加することが報告された。これらのことから、本発現系は宿主遺伝子の破壊を生じずに、アヒル RIG-I をニワトリにおいて免疫応答依存的に機能させる上で、有用であることが示唆された。</p> <p>第3章では、RIG-I の欠損下のニワトリでは、内在性の RIG-I-like receptors (RLRs) である MDA5 および LGP2 の抗 AIV 応答における機能が注目されていることに着目した。しかし、これまでの先行研究では、HPAIV 感染下における当該因子の機能が明らかになっていない。そこで、ゲノム編集技術により、MDA5 および LGP2 を knock out (KO) した DF-1 細胞をそれぞれ樹立したのち、本細胞を用いた機能解析ならびに HPAIV の感染実験を行った。その結果、各 KO DF-1 細胞では、4 種の HPAIV 株 (Ck/Niigata, MusDK/Aomori, DK/Hyogo, Ck/Takeo) の感染下において、感染価の有意な上昇、あるいは上昇傾向が見られた。加えて、各 HPAIV 株の感染下における KO DF-1 細胞は、MusDK/Aomori 株に感染した MDA5 KO DF-1 細胞を除き、IFN-β の発現量が有意に減少、あるいは減少傾向であった。これらの結果から、ニワトリ MDA5, LGP2 は、アヒルに対する病原性とは非依存的に、HPAIV の感染下において、宿主免疫応答に寄与する可能性がわかった。</p>			

第4章では、それぞれの本研究成果に対して、これまでの知見と比較する形で、総合考察が行われており、本研究は、特に AIV の感染初期における鳥類の宿主免疫応答機構の解明に資するものであり、将来的に抗 AIV 耐性を獲得した遺伝子改変ニワトリを作出する上で極めて重要な知見になるとしている。

本研究は、食品や医薬品製造に重要な役割を担っている家禽、特にニワトリを HPAIV 感染症からいかに守るか、現状の一斉淘汰による経済的損失をいかに回避するのか、また動物愛護の観点からも重要な研究であり益々の発展が期待される内容であった。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。