

サイトメガロウイルスの胎内感染によって如何に脳障害が生ずるか



浜松医科大学名誉教授

筒井祥博

サイトメガロウイルス (CMV) は胎生期に胚や胎児に感染して脳障害を起こします。初期胚および神経発生のはじまりの幹細胞が時間的および空間的にダイナミックに変化して形態形成、脳形成が行われています。私たちは、神経親和性のある CMV がこの過程で如何に細胞特異的な感染感受性を示し、個体の発生、脳形成および神経系細胞の分化の異常がもたらされるか、その病態についてマウスを用いた実験モデルで研究してきました。ヒトの症例との類似性を考慮し、解析可能なモデルとして紹介します。

● はじめに

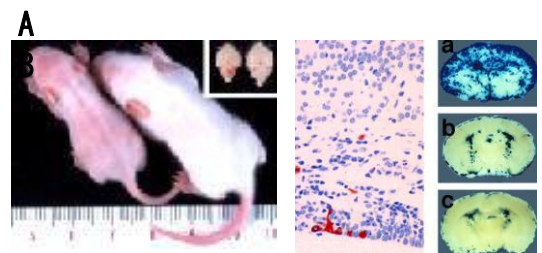
サイトメガロウイルス (CMV : Cytomegalovirus) は胎生期に胚や胎児に感染して脳障害を起こす最も頻度の高い病原微生物です。先天性 CMV 感染症によって出生早期に小頭症をはじめとする脳の形成不全が生ずる場合と、生後に精神発達遅滞、視力障害、難聴、てんかんなどの脳機能障害が生じてくる場合があります。CMV の感染によって如何に脳障害が生じざるかを明らかにするには人の症例の解析だけでは限界があり、私達はマウスを用いた動物実験で研究してきました。

● 個体の発生と器官形成に与える影響

個体の発生は胚性幹細胞 (ES 細胞) から始まり、外胚葉、中胚葉、内胚葉に分化して、器官形成期を経て脳が形成されます。サイトメガロウイルス (CMV) はそれぞれに時期に感染感受性が変化し、神経発生、脳形成に特有な影響を与えると考えられます。私達は初期胚である胚盤胞や ES 細胞に CMV を感染する試みを行いました。この時期には感染しないことを明らかにしました。ES 細胞から分化へと誘導すると感染感受性が獲得されることを培養レベルで示し、胚培養法によって個体レベルでも示しました。

● 神経幹・前駆細胞は感染感受性が高い

神経系の形成が始まっている胎生後期の胎盤に CMV を感染しますと、胎仔脳は他の臓器と比較して感染感受性が高く、生後にヒトの症例と同じように小頭症が生じることが分かりました。その際、脳室壁の未分化神経系細胞が特に感受性が高いことが分かり、感染細胞は脳の形成に伴って、脳室壁から皮質へと移動する傾向を認めました。発育段階の異なる大脳スライス培養に CMV を感染させますと、発育の幼若な脳ほど高い感受性を示し、発育が進むとその感受性は脳室壁の

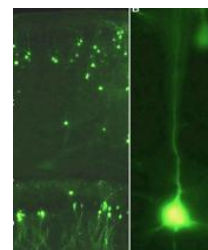


A: 胎盤感染によって生まれた発育障害新生マウスと小頭症 (左)、B: 脳室壁細胞の感受性 (左)、大脳スライスへの感染 (右、a: 0 日、b: 7 日、c: 21 日)

NSPC に限局する傾向を示しました。脳室壁の未分化な神経幹・前駆細胞 (NSPC : Neural stem/progenitor cell) をニューロスフェアとして培養し CMV を感染すると感染感受性が高く、また、NSPC を分化へと誘導しますと、CMV の感染によって神経細胞への分化は抑制されやすいことが分かりました。CMV は ES 細胞には感受性がないが神経幹細胞には感受性があるという事実は、発生や器官形成の基本的な機序に関わる課題であると考えます。

● 神経細胞とグリア系細胞でウイルス遺伝子発現の特異性が異なる

脳は発育に伴って、神経幹・前駆細胞は脳室壁から神経細胞、グリア細胞に分化してやがて大脳皮質の神経ネットワークを形成します。CMV の感染が発育期脳のこれらの過程に如何に影響を与えるかが問題です。私達はウイルス遺伝子発現の細胞特異性が神経細胞とグリア細胞で異なることを、ウイルス遺伝子の発現を個体レベルで発現させる方法 (トランスジェニックマウス) で確かめました。その結果、早期遺伝子 (E1-promoter) は神経細胞で発現しやすいことが分かりました。一方、これらの組換え遺伝子を挿入した変異 CMV を発育期脳に感染しますと、早期遺伝子は神経細胞に持続的に発現する傾向を示しました。神経細胞には早期遺伝子を持続的発現させる何らかの因子が関与することが示唆されました。この事実は、神経細胞は増殖しない永久細胞であること、また記憶や感覚・運動などの中枢神経機能を担う細胞であることから、感染によって神経機能に変調する可能性が示唆され今後の重要な課題であると考えます。



CMV 早期遺伝子変異ウイルスの神経細胞での発現

● サイトメガロウイルスは脳で潜伏感染する

私達の仮説として、先天性 CMV 感染症によって CMV は脳で潜伏感染し、生後長い時間がたってから、免疫不全などの何らかの誘因によってウイルスが再活性化し、脳障害が生じる場合があると考えました。発育期に色素遺伝子を発現する組換えウイルスを感染させたマウスを半年間飼育して脳を取り出し、大脳スライス培養をしますと、主として脳室壁の神経幹・前駆細胞 (NSPC) にウイルス遺伝子発現細胞が出現してきました。このことから、CMV は NSPC で潜伏感染する可能性が高いと考えました。

● これからの研究の展望

CMV の胎生期の感染モデルは、時空間的にダイナミックに起こる神経系の病態を明らかにしていく有用なモデルと考えます。これらの形態形成の異常と神経細胞への持続的な感染が脳機能の異常に如何につながるかを明らかにしていくことが今後の課題と考えます。ヒトのサイトメガロウイルス (HCMV) を用いることが望まれますが、ヒトでは個体レベルの研究に限界があります。最近 iPS を用いて HCMV の神経系細胞レベルの病態解析がされるようになってきました。

第 93 回日本病理学会 宿題報告 (平成 16 年度日本病理学賞)

「サイトメガロウイルス感染症における神経病原性の発生機序」