

# モデル動物の分子形態解析から解明するめまい発症機序

テキサス大学医学部ガルベストーン校 齋藤（細谷）実里奈

## 背景と目的

ラッサ熱は、西アフリカで発生するラッサウイルス（LASV）の感染による出血熱である。ラッサ熱の致死率は約1～10%であり、多くの患者は風邪症状を示した後に回復する。一方、約25～50%の患者は回復期に突発性難聴やめまいなどの内耳機能障害を発症する。LASVはBiosafety level 4施設での取り扱いが必須であることもあり、LASV感染による内耳の病理組織学的変化および内耳機能障害の発症メカニズムは未解明である。

本研究では、ラッサ熱のモデルマウスの内耳を用い、LASV感染が前庭器官に与える病理組織学的変化を調査し、前庭機能障害発症との関連を考察した。

## 材料と方法

ラッサ熱患者から分離したLASVを13週齢のStat1ノックアウトマウスに感染させ、前庭機能障害に伴う行動異常（旋回など）の有無を観察しながら35日間飼育した。観察期間中、顕著な体重減少や感染症状がみられた場合、動物実験計画書に基づいて安楽死させた。マウスの側頭骨を採取し10%ホルマリン液で固定した。脱灰処理後、常法に従って組織切片を作製し、免疫組織化学でLASVおよびCD3陽性T細胞の分布を観察した。さらに、Scale S法で側頭骨を透明化処理し、免疫組織化学で有毛細胞、血管内皮細胞、神経線維、LASVを標識後、ZEISS Z.1ライトシート顕微鏡およびArivis Vision 4Dソフトウェアによるイメージング・3D再構築を行い立体的な病理像を観察した。

## 結果と考察

LASV感染マウスは、感染後24日目から前庭機能異常を示す行動異常を呈した。LASV感染マウスの前庭器官の有毛細胞には組織学的変化はみられなかった。急性期（感染後7～8日）では、LASVは主に蝸牛および前庭の血管内に分布した。回復期（感染後24～35日）では、LASVは血管から漏出し、蝸牛および前庭の有毛細胞、感覚上皮下の間質、ならびに蝸牛・前庭神経節細胞に分布した。回復期では、蝸牛・前庭神経節および感覚上皮下の間質に顕著なCD3陽性T細胞の浸潤がみられた。以上より、1) LASV感染による前庭機能障害が有毛細胞への直接的な損傷によるものではないこと、2) LASVが血流を介し内耳の感覚器官や神経節細胞に感染すること、3) LASV感染に対する宿主の免疫応答が前庭機能障害の発症に寄与することが示唆された。

以上の結果をJournal of Infectious Diseases誌（業績1）ならびに国際学術集会（業績2, 4, 5）で発表した。これらの成果は、Society for Neuroscienceおよび所属機関から評価され、2件の研究賞を受賞した（業績7, 8）。また、耳鼻咽喉科分野ならびにウイルス学分野の共同研究にも参加した（業績3, 6）。

## 謝辞

本研究の遂行に多大なるご支援を賜りました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に深く感謝申し上げます。昨今の円安や情勢の変動の中で、栄誉ある貴財団の留学補助金にご採択賜りましたことで、経済的・精神的な余裕をもって貴重な留学生生活を過ごすことが出来ております。この場をお借りし、財団関係者の皆様ならびに審査員の先生方に重ねて厚く御礼申し上げます。

## 業績

[原著論文]

1. Tomoharu Suzuki\*, **Marina Hosotani Saito**\*, Nantian Lin, Atsushi Tamura, Nadezhda Yun, Takaaki Koma, Junki Maruyama, Slobodan Paessle, Tomoko Makishima. Pathological insights into Lassa virus-induced vestibular dysfunction in mice: Histopathological analysis of the inner ear vestibular apparatus. *J Infect Dis*. 2024. In press. (\*Authors contributed equally)

[国際学術集会での発表]

2. **Marina Hosotani Saito**, Kenneth Egbuji, Rebecca Cook, Junki Maruyama, Slobodan Paessler, Tomoko Makishima. Hair Cells are Preserved in Mice with Severe Hearing Loss Caused by Lassa Virus Infection. The 2024 Association for Research in Otolaryngology (ARO) MidWinter Meeting, CA, USA. Feb 2024.
3. Takeshi Saito, **Marina Hosotani Saito**, Rachel A. Reyna, Satoshi Taniguchi, Kirsten Littlefield, Slobodan Paessler, Tomoko Makishima, Junki Maruyama. Different olfactory dysfunction caused by SARS-CoV-2 variants in Hamster model. American Society for Virology (ASV) 2024, OH, USA. Jun 2024.
4. **Marina Hosotani Saito**, Rebecca Cook, Junki Maruyama, Slobodan Paessler, Tomoko Makishima. Three-dimensional inner ear pathology in mice with hearing loss caused by Lassa virus infection. The XXXII Bárány Society meeting 2024, Uppsala, Sweden. Aug 2024.
5. **Marina Hosotani Saito**, Rebecca Cook, Junki Maruyama, Slobodan Paessler, Tomoko Makishima. Three-dimensional inner ear pathology in mice with audiovestibular dysfunction caused by Lassa virus infection. Neuroscience 2024, IL, USA. Oct 2024.
6. Michelle Kim, Bibiana Toro Figueira, **Marina Hosotani Saito**, Rebecca Cook, Tomoko Makishima. Balance function analysis in Stat1 knockout mice. Neuroscience 2024, IL, USA. Oct 2024.

[受賞]

7. Trainee Professional Development Award, *Society for Neuroscience*. Aug 2024.
8. 3rd Place Postdoc Poster Presentation Award at Research Expo, *University of Texas Medical Branch*. Sep 2024.