

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	山田 辰太郎
論文題目	マウスモデルを用いた重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染時におけるサイトカイン発現機構の解明		
(論文内容の要旨)			
<p>重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は、新規ブニヤウイルスである SFTS ウイルス (SFTS virus: SFTSV) を病原体とする致死率が 12-30% にもなるマダニ媒介性感染症である。これまでの報告により、サイトカインストームと呼ばれる過剰な免疫反応が SFTS の重症化に関与していることが示唆されている。そこで、本研究では SFTSV の病原性をより深く理解するために、マウスモデルを用いて SFTSV 感染時における免疫応答、特にサイトカインの発現メカニズムの解明を行った。</p> <p>野生型 (wild type: WT) マウスは SFTSV 感染に対して致死性を示さないのに対し、I 型インターフェロン受容体 1 (interferon α/β receptor 1: IFNAR1) 欠損マウスは致死性を示すことが知られていることから、SFTSV 感染時に I 型インターフェロン (interferon: IFN) による抗ウイルス作用が宿主の感染防御に必要不可欠であると考えられてきた。本研究の結果より、SFTSV を感染させた IFNAR1 欠損マウスは炎症関連遺伝子を高発現していたことから、ヒトと同様にマウスモデルにおいてもサイトカインストームが SFTS の重症化に関与していることが示唆された。さらに移植によって、骨髄細胞を IFNAR1 欠損マウスの骨髄細胞と置換した WT マウスは、IFNAR1^{-/-} マウスと同様にウイルス増殖に伴う炎症性サイトカインの発現増加が見られ、SFTSV 感染に対して致死性を示した。このことから、骨髄由来細胞による I 型 IFN 依存的な抗ウイルス作用が SFTSV に対する宿主の感染防御に重要であることが明らかとなった。RNA ウイルス感染時におけるサイトカイン発現に関与する分子である IPS-1 (interferon-β promoter stimulator-1) 及び MyD88 (myeloid differentiation factor 88) 両方の遺伝子が欠損したマウスでは、SFTSV 感染による I 型 IFN の発現増加が消失し、血中ウイルス量が WT マウスに比べ 10 倍程度増加していた。さらに、ウイルス増殖に伴う炎症性サイトカインの発現増加も消失し、SFTSV 感染に対して致死性を示さなかった。このことから、IPS-1 及び MyD88 を介して発現するサイトカインは、感染防御と病態の重症化の両方に関与していることが明らかとなった。以上の結果により、SFTSV 感染初期では IPS-1 及び MyD88 を介して発現する I 型 IFN が骨髄由来細胞に抗ウイルス作用を誘導するが、高ウイルス血症状態では IPS-1 及び MyD88 依存的にサイトカインストームが起こり致死的病態となることが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

新種のブニヤウイルスである重症熱性血小板減少症候群ウイルス (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: SFTSV) は、致死率が最大30%に達する感染症を引き起こす。申請者は、マウスモデルを使用してSFTSV感染時のサイトカイン発現機構を解明することで、SFTSVの病原性の理解を目指した。SFTSV感染に対して致死性を示すI型インターフェロン受容体1が欠損したマウス (IFNAR1^{-/-}マウス) は、SFTSV感染に対して致死性を示さない野生型マウス (WTマウス) に比べてより全身に感染が広がり、炎症性サイトカインがより高発現していた。さらに、申請者はWTマウスとIFNAR1^{-/-}マウスを使用して骨髄キメラマウスを作製し、解析を行った。その結果、骨髄細胞をIFNAR1欠損マウスの骨髄細胞と置換したWTマウスはSFTSV感染に対して致死性を示すが、WTマウスの骨髄に置換したIFNAR1^{-/-}マウスはSFTSV感染後も全て生存した。また、致死性を示すキメラマウスで時間経過に伴い炎症性サイトカインの発現が増加していた。このことから、骨髄由来細胞の抗ウイルス作用がSFTSVに対する感染防御に必要不可欠であることが明らかにされた。さらに、申請者はSFTSV感染時のサイトカインの発現機構の解明を試みた。RNAウイルス感染時のサイトカイン発現誘導に関与するアダプター分子であるIPS-1及びMyD88の両方を欠損したマウス (IPS-1^{-/-}MyD88^{-/-}マウス) では、SFTSV感染に応答したI型インターフェロンの発現が消失し、WTマウスに比べて血中ウイルス量が10倍程度増加していた。また、IPS-1^{-/-}MyD88^{-/-}マウスではウイルスの増殖に伴う炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6) の発現も見られず、SFTSV感染に対して致死性を示さなかった。このことから、SFTSV感染時には、IPS-1及びMyD88を介して発現誘導されるI型インターフェロンによってウイルス増殖を抑制する一方で、ウイルス増殖が制御不能な状態に陥った場合にはIPS-1及びMyD88を介して炎症性サイトカインの過剰な発現すなわちサイトカインストームが起こり死に至ることが明らかとなった。

以上のように、本論文はマウスモデルを使用してSFTSV感染時におけるサイトカインの発現機構を初めて提唱したものであり、生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文としての評価基準を満たすものと判断した。さらに、平成30年8月3日に行われた論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日