HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Identification and functional analysis of disease-associated microglia in West Nile virus-infected mice |
| Author(s) | THAMMAHAKIN, Passawat |
| Description | この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(感染症学) |
| Dissertation Number | 甲第16661号 |
| Issue Date | 2025-09-25 |
| DOI | https://doi.org/10.14943/doctoral.k16661 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/98271 |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Passawat_Thammahakin_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）　　氏名：Passawat Thammahakin

審査委員

主査　教授　　澤　洋文
副査　教授　　市居　修
副査　特任教授　苅和　宏明
副査　准教授　　小林　進太郎

学位論文題名

Identification and functional analysis of disease-associated microglia in West Nile virus-infected mice

（ウエストナイルウイルス感染マウスにおける疾病関連ミクログリアの同定と機能解析）

蚊によって媒介されるウエストナイルウイルス（WNV）感染症は、ヒトに重篤な脳炎が惹起されることから、公衆衛生学上重要な課題である。しかし、その病態形成メカニズムが十分に解明されていないことから、WNV 感染症に対する特異的な治療法およびヒト用ワクチンは現在も存在しない。中枢神経系に常在する免疫細胞であるミクログリアはウイルス感染に対する初期防御において重要な役割を果たしているが、WNV 感染時の機能や応答の詳細は依然として不明な点が多い。本研究では、WNV 感染時のミクログリアの応答に関する理解を深めることで、治療法開発の基盤を形成することを目的とした。

第 1 章では、WNV 感染によって誘導されるミクログリアのサブタイプの多様性を明らかにするために、Iba1、P2RY12、TMEM119 といった、ミクログリアに共通するマーカーに加えて、ARG-1、 SIGLEC-H、CD11c など、特異的なミクログリアのマーカー分子の発現解析を実施した。ミクログリアに共通するマーカーの発現が弱いミクログリアは、特異的な表

現型を持つミクログリアと考えられ、その中で、CD11c 陽性かつ TMEM119 が弱陽性の疾病関連ミクログリア（DAM）が、WNV 感染細胞の近傍に高頻度に認められた。本章の結果から、WNV 感染は DAM を含む多様なミクログリアのサブタイプの活性化を誘導することならびに、DAM は WNV 感染の病態に関与している可能性が示唆された。

第 2 章では、DAM の機能について解析を実施した。DAM への活性化との関連が示唆される CSF1 受容体のリガンドの１つである IL-34 の投与により、WNV 感染によるマウスの死亡率、ウイルス量、神経細胞死数の有意な低下が認められた。また IL-34 の投与は WNV 感染マウスの脳内において、WNV 感染細胞の近傍での CD11c 陽性かつ TMEM119 発現が低下したミクログリアの数を増加させた。本章の結果は、IL-34 が DAM の誘導を促進し、WNV 感染において神経保護的な役割を果たす可能性があることを示している。

以上の知見から、WNV 感染において活性化される DAM は神経保護的に作用し、さらに、DAM を活性化させる IL-34 は WNV 感染症の治療法の開発につながる可能性を有していることが明らかになった。今後の本研究分野の継続的な研究は、ウイルス性脳炎におけるミクログリアの役割に関する知見の蓄積につながり、新たな標的治療戦略の構築に貢献することが期待される。

よって，審査委員一同は、上記学位論文提出者 Passawat Thammahakin 氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。