

インフルエンザ重症化機構の解明

一戸猛志

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター ウイルス学分野

【研究の背景】

インフルエンザは我が国では毎年冬に流行し、高齢者での肺炎や小児での脳症が致死的であり問題となっている。また2009年の新型インフルエンザウイルスの出現や2019年に武漢で発生した新型コロナウイルスの流行からも明らかなように、新型コロナウイルスの世界的な大流行(パンデミック)は日常生活や経済に大きな影響を及ぼすため、ウイルスがヒトで病気を起こすメカニズムの解明が必要である。インフルエンザや新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では高齢者や基礎疾患を有する者における死亡率が高いことが知られているが、その具体的なメカニズムは不明である。高齢者は筋力の低下や高血圧などさまざまな原因で体温が低下することが知られている。このことから体温はインフルエンザに対する抵抗力に重要な役割を果たしていると考えた。

【目的】

本研究では外気温や体温に着目し、インフルエンザ重症化機構を解明することを目的とした。

【方法】

インフルエンザの重症化機構における外気温(体温)の影響を解析するため、マウスを4℃、22℃、36℃環境下で7日間飼育した(東京大学医科学研究所実験動物委員会承認)。各温度で飼育したマウスにインフルエンザウイルス A/PR8 を感染させ、ウイルスを感染させたあともマウスを各温度で飼育し、マウスの体温の変化および生存率を14日間観察した。

【結果】

マウスを4℃、22℃、36℃で7日間飼育すると、それぞれのマウスの基礎体温が有意に変化(4℃飼育マウスでは体温が低下し、36℃飼育マウスでは体温が上昇)することを見出した(data not shown)。このマウスにインフルエンザウイルス A/PR8 を感染させると、22℃飼育マウスと比較して4℃飼育マウスでは感染5日目までに体温が急低下して重症化した(data not shown)。一方36℃飼育マウスでは、インフルエンザウイルス感染後も体温が低下することなく、22℃飼育マウスでは致死的な量(1,000 pfu)のインフルエンザウイルスの感染に対しても抵抗力を獲得していることを見出した(data not shown)。インフルエンザウイルス感染後の生存率は、36℃で飼育したI型インターフェロン受容体欠損マウスと野生型マウスで有意差がなかったことから(data not shown)、マウスを36℃で飼育することによるインフルエンザウイルス感染に対する抵抗力の獲得は、インターフェロン応答には関係していないことが明らかとなった。

インフルエンザウイルスに対する抵抗力に体温が重要な役割を果たしていることを確認するため、22℃の飼育系でマウスの体温だけが低下する条件を検討した。体温の維持には肝臓が重要な役割を果たしていることから、マウスの肝臓を部分切除したあとに基礎体温を測定した。するとコントロール群と比較して、肝臓を部分切除したマウスの基礎体温が有意に低下することを確認した(data not shown)。肝臓を部分切除したマウスは、コントロール群と比較してインフルエンザウイルス感染後の生存率が有意に低下することが分かった(data not shown)。さらに52週齢や101週齢の老齢マウスを用いた試験でも、老

齢マウスは8週齢マウスと比較して基礎体温 (data not shown) およびインフルエンザウイルス感染後の生存率が有意に低下することを確認した。以上のことから、体温はインフルエンザウイルスに対する抵抗力に非常に重要な役割を果たしていることが示唆された。

36℃環境下でマウスを飼育してマウスの体温が高温に達した際に、腸内細菌が活性化して、活性化した腸内細菌が産生する代謝産物がインフルエンザウイルスに対する抵抗力に影響を与えているのではないかと考えた。この仮説を検証するため、通常の餌と水を与えたグループ、低繊維食 (low fiber diet, LF) と通常の水を与えたグループ、通常の餌と抗生物質 (antibiotics, Abx) を与えたマウスを36℃で7日間飼育し、インフルエンザウイルス A/PR8 感染後の生存率を観察した。すると低繊維食を与えられたグループや抗生物質で腸内細菌叢を死滅させたマウスでは、36℃飼育環境下でもインフルエンザウイルス感染後の生存率が低下することが明らかとなった (data not shown)。

【考 察】

体温が高温に達した際にマウス体内の腸内細菌が活性化して、活性化した腸内細菌が産生する代謝産物がインフルエンザウイルスに対する抵抗力を付与している可能性が示唆された。今後は22℃および36℃飼育マウスの盲腸内容物、血清のメタボローム解析を行い、36℃飼育マウスの体内で有意に増加している腸内細菌叢由来代謝産物を同定することを試みる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ウイルスに対する治療薬は主にウイルスタンパク質を標的としたものであるが、腸内細菌叢由来代謝産物を治療薬に用いた例はない。36℃飼育マウスを用いた今後の解析から、ウイルスタンパク質を標的としない全く新しい治療薬の開発に繋がる極めて重要な知見が得られると期待できる。