

例. 第 170 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2006.7

20. ○榎本崇宏、佐野 剛、濱中伸介、杉野圭史、磯部和順、清水邦彦、館田一博、木村一博、山口恵三、本間 栄: 循環式浴槽風呂が感染源と特定しえた Legionella pneumophila (SG-3) と肺炎球菌の重症混合肺炎の 1 例. 第 170 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2006.7

21. ○瀧口貴子、高橋実希、比嘉真理子、青木輝浩、木口英子、清水邦彦、高井雄二郎、木村一博、渋谷和俊、本間 栄: VATS 下肺生検にて診断した multicentric Castleman's disease (MCD) の 1 例. 第 170 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2006.7

22. ○磯部和順 榎本崇宏、佐野 剛、濱中伸介、杉野圭史、磯部和順、清水邦彦、館田一博、木村一博、山口恵三、本間 栄: ポリコナ SIADH の 1 例. 内科学会, 東京, 2006.8

23. ○太田宏樹、杉野圭史、宮下美奈穂、石田文昭、瀧口貴子、佐野 剛、磯部和順、濱中伸介、高井雄二郎、清水邦彦、木村一博、長谷川千花子、石川由紀雄、渋谷和俊、本間 栄: GERD と呼吸器症状内科学会, 東京, 2007

24. ○山崎陽子、杉野圭史、菊地 直、榎本崇宏、佐藤大輔、佐野 剛、草野恵美子、磯部和順、濱中伸介、高井雄二郎、清水邦彦、木村一博、本間 栄、福森和彦、飯田真岐、渋谷和俊: シリコン豊胸術後 50 年を経て縦隔リンパ節炎にて発症したヒトアジュバンド病の 1 例. 第 172 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2006.11

25. ○佐藤大輔、濱中伸介、杉野圭史、磯部和順、高井雄二郎、清水邦彦、木村一博、本間 栄、笹本修一、高木啓吾、西尾信一郎、高木賢治、川合真一、長谷川千花子、渋谷和俊: 肺胞出血後に両側気胸を併発し、VATS にて肺梗塞を認めた SLE の一例. 第 172 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2006.11

26. ○鳥羽崇仁、濱中伸介、山崎陽子、菊地 直、榎本崇宏、佐藤大輔、佐野 剛、

杉野圭史、草野恵美子、磯部和順、高井雄二郎、清水邦彦、木村一博、本間 栄: ゲフィチニブの再投与が著効した癌性髄膜炎の 1 例. 第 147 回日本肺癌学会関東部会, 東京, 2006.12

27. ○Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Motoi N, Yoshimura K: Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary fibrosis in MPO-ANCA-associated vasculitides. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto Japan, 2006.11

28. ○Sugino K, Ishida F, Ota H, Sano G, Isobe K, Hamanaka S, Takai Y, Shimizu K, Kimura K, Homma S: Clinical features of acute exacerbation of COPD caused by pulmonary infection. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto Japan, 2006.11

29. ○Kimura K, Sano G, Sugino K, Ishida F, Gocho A, Ota H, Isobe K, Hamanaka S, Takai Y, Shimizu K, Homma S: Propriety of the new guidelines for evaluating the severity of pneumonia in patients with streptococcus pneumonia. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto Japan, 2006.11

30. ○Isobe K, Hata Y, Ishida F, Sugino K, Hamanaka S, Shimizu K, Kimura K, Sasamoto S, Kato N, Takagi K, Homma S: Diagnosis of lung cancer recurrence by postoperative FDG-PET without CT imaging. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto Japan, 2006.11

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

ハノイ国立小児病院におけるインフルエンザウイルスの関与が
考えられる重症肺炎について

分担研究者	松下竹次	国立国際医療センター小児科	医長
分担研究者	尾崎由佳	国立国際医療センター麻酔科	医師
分担研究者	松谷厚子	国立国際医療センター麻酔科	医師
分担研究者	笹間麻弥子	国立国際医療センター麻酔科	医師
分担研究者	鈴木洋平	国立国際医療センター麻酔科	医師

研究要旨：

ハノイ国立小児病院で供覧されたH5N1陰性の重症肺炎（インフルエンザ簡易キット陽性と考えられる）の男児例について考察した。本例は比較的速やかに改善しており、抗生剤の投与はされているものの、抗ウイルス剤（オセタミビル）の効果も考えられた。鳥インフルエンザの臨床像は次第に明らかにされつつあるが、不明な点も多い。ウイルスの関与が考えられるがH5N1陰性である重症肺炎をも含めた症例についての臨床像を十分に把握することが、鳥インフルエンザや新型インフルエンザの対策に重要となると考えられた。

A. 研究目的

WHOの報告では、2003年以降、本年3月までに各国から277例（死亡164例）の鳥インフルエンザの感染があり、ベトナムは93例（死亡42例）である。2006年以降、ベトナムからの新規の鳥インフルエンザ（H5N1）症例の報告はなく、その対策も様々な面からなされている。しかし、原因不明の重症肺炎症例の発生はある様でこうした症例への対処も含めた実態の解明が急務である。2006年5月、8月、11月にハノイ市（ベトナム）の国立小児病院を訪問し、小児の重症肺炎例について若干の知見を得た。その概要を述べ、現時点での問題点と今後の対応策について考察し

た。

B. 研究方法と結果

ハノイ国立小児病院救急部（5月10日、San部長の供覧による）の症例：8才、男児、2006年4月末発症、発熱と咳が続くため、5月3日に入院にした。鳥との接触は不明。入院時よりも翌日の方が、胸部レントゲン所見は悪化していた。レントゲン上、両下肺野は含気の低下が著しく、瀰漫性の浸潤陰影がみられ、特に右で著しい。左右の上肺野にも瀰漫性の浸潤陰影がみられた。含気のある部分では局所的な過膨張も疑わせる部分も見られた。一般的には細菌性の大葉性肺炎を最も考えさせる重症の

肺炎であった。検査所見は、インフルエンザ簡易キットは陽性(疑問あり)、N5H1-PCRは陰性。白血球 11,400/cmm, 血色素 10.1g/dl, 血小板 31.1×10^4 /cmm であった。治療は、酸素投与、輸液、抗生剤(CEZ)、オセタミビルの投与がされた。我々の訪問時(5月日)には、かなり改善したとのことであったが、顔色不良で、呼吸時に tracheal tag がみられており、まだ回復の途中であることが考えられた。経皮的酸素モニターは室内で、92を示していた。こうした症例は、時々経験されるとのことであった。通常のインフルエンザ感染症が重症な場合には、細菌感染も合併することも知られてはいるが、個々の症例で細菌感染と考えるか、ウイルス感染の関与も考慮すべきかなど、疑問点もある。本例は、入院後に一時的であるが、悪化しており、その後比較的速やかに改善していた。H5N1は陰性であるが、オセタミビルの投与で改善している印象もあった。

C. 考案

鳥インフルエンザの臨床像(The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans N Engl J Med 2005;353:1374-85.)は、死んだ鳥や病気の鳥(家禽類を含む)との接触があり、発熱を伴うインフルエンザ様の呼吸器症状が進行性に悪化し、不幸な転帰をとることが多い。病初期には、下痢、腹痛などの消化器症状も見られる。呼吸器症状は進行性で、咳、血性痰を伴い、呼吸困難となる。胸部レントゲン上は、両側性の瀰漫性浸潤陰影

が広い範囲で見られ、大葉性の変化を来したり、間質陰影が主体のこともある。呼吸不全は両側性瀰漫性のすりガラス陰影を伴う急性呼吸窮迫症候群(ARDS)とされ、症状発現からARDS発症までは6日(中央値、4-13日)とされる。多臓器不全や心障害、腎障害も報告されている。血液検査では、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、トランスアミラーゼの上昇がみられる。ウイルス検索では、H5N1の同定が重要でRT-PCR法が推奨されている。治療は、人工呼吸器を使用した補助療法や、広域抗生剤、抗ウイルス剤、ステロイド剤などが使用されているが、今の段階では早期に治療を開始することが唯一、治癒をもたらす可能性があるものであるとされる。本年2月までに報告された275例中19才以下は127例でこのうちの死亡81例である(Tran Tinh Hien, et al. Avian Influenza A (H5N1) in 10 Patients in Vietnam N Engl J Med 2004;350:1179-88.)。最近、鳥インフルエンザの人→人感染を示唆する報告がされた(I. Nyoman Kandun, et al. Three Indonesian Clusters of H5N1 Virus Infection in 2005 N Engl J Med 2006; 355:2186-94., Ahmet Faik Oner, et al. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Eastern Turkey in 2006 N Engl J Med 2006;355:2179-85.)。鳥インフルエンザ感染が新たな段階に入っていることを示唆している可能性がある。診断は、RT-PCRが基本であるが、迅速診断キットで陰性であってもPCRでは陽性のこともあることなど、問題点も多い。また、診断されたすべての症例が重症例ではなく、小児例でも比較的軽症の例も報告されていて、今なお本症の臨

床像には不明な点もある。

鳥インフルエンザの人感染が広がりを見せ、新型インフルエンザの出現が危惧される現在、早急に求められることは、原因不明の重症肺炎の原因追及を含めた臨床像の広汎な解明である。

E. 結論

ハノイ国立小児病院で供覧されたH5N1陰性（インフルエンザ簡易キットは陽性？）で、タミフル投与で改善傾向を示したウイルス感染を示唆する重症肺炎の症例について考察した。この症例の主たる原因として細菌感染の関与も否定はできないが、こうした症例の集積と十分な解析が必要である。

F. 健康危険情報

直ちに結びつくものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表：未
2. 学会発表：未

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

ARDS 病態モデルとしての VILI マウス作製

分担研究者 前原康宏 国立国際医療センター 麻酔科医長

研究要旨：

インフルエンザ(H5N1)の死因となる重症 ARDS の動物モデルとして、人工呼吸誘発性肺傷害(VILI)モデルマウスを作製を試みた。マウス(BALB/c、C57BL/N)を麻酔下に気管切開、動脈カニューレシオンし、モニター下に高換気量・高気道内圧で人工呼吸を継続した。高気道内圧で人工呼吸を継続したマウスでは、約 1 時間後に致死性的となった。採血、肺胞洗浄(BALF)液採取を行ったところ、サイトカインの測定が可能であった。本研究で、臨床像からは VILI の発症が疑われるマウスが作製された。

A. 研究目的

インフルエンザ(H5N1)の死因となる重症 ARDS の動物モデルとして、薬剤によらない人工呼吸誘発性肺傷害(VILI)モデルマウスを作製を試みる。そして、その生体材料の解析により重症 ARDS の病態に関わる因子を解明する。

B. 研究方法

マウス(BALB/c、C57BL/N)を麻酔下に気管切開、動脈カニューレシオンする。心電図・血圧・気道内圧モニター下に高換気量・高気道内圧で人工呼吸を継続する。一定時間の人工呼吸後、採血、肺胞洗浄(BALF)液採取を行い、安楽死処置後肺組織を採取する。血液中、BALF 中の多種のサイトカインを測定し、その変動を捉える。摘出肺の病理学的検索を行う。

C. 研究結果

マウス(BALB/c、C57BL/N)への安定したプレパレーション・人工呼吸が可能となった。人工呼吸中、心拍数、血圧、気道内圧モニター下に、気道内圧を 15～40cmH₂O の設定で人工呼吸を 1～2 時間継続した。高気道内圧で人工呼吸を継続した動物では、約 1 時間後に致死性的となった。血清、BALF 中のサイトカインは、IL-12、MIP-1 α 、TNF α などの高値を認めた。

D. 考案

高気道内圧で人工呼吸を施行したマウスでは、急激な変化で死亡に至ることが捉えられ、人工呼吸誘発性肺傷害を発症したことが疑われた。測定したサイトカインの変化については、個体数が少ないため、有意な変化とは認められなかった。今後、被験マウス数を増加させるととも

に、病理診断によっても ARDS モデルとしての VILI マウス作製の検証が必要である。

E. 結論

重症 ARDS の動物モデルとして、VILI モデルマウスの作製を試みた。臨床像から、VILI の発症が疑われるマウスが作製された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

ARDS における Th1/Th2 バランスの異常

分担研究者 中山俊憲 千葉大学大学院医学研究院 教授

研究要旨：

ナイーブ CD4T 細胞は、外来抗原の刺激により末梢リンパ組織でそれぞれ異なったリンホカインを産生する Th1 または Th2 タイプのメモリーT 細胞に分化する。Th1 細胞と Th2 細胞は互いにバランスをとりながら生体防御機構における中心的な役割を担っており、感染症やアレルギーの病態と Th1 と Th2 のバランスには密接な関係があると考えられている。CD69 分子は c-type lectin family に属する II 型の膜分子で、リンパ球の活性化の指標として広く用いられているが、機能の詳細は不明である。これまでに CD69 ノックアウトマウスを作製するなどして、アレルギー性喘息の発症における CD69 分子の重要性を明らかにした。今後、ARDS の発症にともなう肺への炎症細胞の浸潤について検討し、Th1/Th2 バランスの解析を行う。また急性免疫炎症細胞浸潤を抑制して気道の炎症を抑える手法の開発を行う。

A. 研究目的

ナイーブ CD4T 細胞は、外来抗原の刺激により末梢リンパ組織でそれぞれ異なったリンホカインを産生する Th1 または Th2 タイプのメモリーT 細胞に分化する。Th1 細胞は IFN- γ を産生して細胞内感染病原体に対する細胞性免疫に関与し、Th2 細胞は IL-4、IL-5、IL-13 など産生して細胞外感染病原体に対する液性免疫やアレルギー反応に関与する。Th1 細胞と Th2 細胞は互いにバランスをとりながら生体防御機構における中心的な役割を担っており、感染症やアレルギーの病態と Th1 と Th2 のバランスには密接な関係があると考えられている。

CD69 分子は、c-type lectin family に属する II 型の膜分子で、45kd の膜蛋白であるが、通常はホモダイマーとして存在して

いる（図1）。T 細胞や B 細胞を刺激すると数時間以内に発現が上昇し、早期活性化マーカー分子としてリンパ球の活性化の指標として広く用いられている。また胸腺内で分化途中のセレクションを受けている T 細胞にも発現がみられる。コレセプターとして抗原レセプターからのシグナル伝達を増強する機能が推測されているが、詳細は不明である。リガンドは現在までのところ、同定されていない。一方、血小板には恒常的に発現しており、活性化した好中球や好酸球などにも発現がみられることから、血小板の機能発現や局所の炎症反応における役割が推測されている。

樹立した CD69 ノックアウト (CD69-KO) マウスを用いて、生体内での CD69 分子の役割の解析を進めることを目的として、卵白

アルブミン (OVA) を用いた気道炎症モデルを用いた解析を行った。

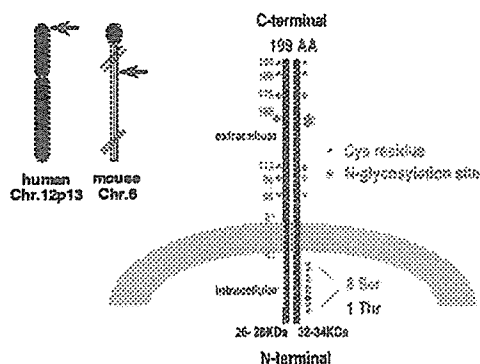


図1 CD69の分子構造

B. 研究方法

マウスでのアレルギー性喘息モデルとして、卵白アルブミン (OVA) で免疫後、OVA を吸入させて気道炎症を誘導する系を用いた。気道炎症誘導後、肺胞洗浄を行い、浸潤細胞の種類と数と調べた。また気管支および肺の組織切片を作製し、炎症細胞の浸潤や腺分泌の程度を比較した。メタコリン誘導性の気道過敏症モデルを用いて、機能面の評価を行った。

C. 研究結果

CD69 ノックアウトマウスでは、肺胞洗浄液中の浸潤細胞、とくに好酸球の数が有意に減少していた。肺の組織染色を行ったところ、CD69 ノックアウトマウスでは細胞浸潤や気道炎症に伴う腺分泌が抑制されており、メタコリン誘導性の気道過敏症も減少していた。抗 CD69 抗体の投与でも喘息反応は抑制された。正常マウスから T 細胞や B 細胞、好中球、マクロファージなどを個別

に単離して CD69 ノックアウトマウスに注射した後、喘息を誘導する実験を行ったところ、T 細胞を移入した場合に喘息発症の抑制が解除された。

D. 考案

アレルギー性喘息を起こした正常マウスでは、浸潤した炎症細胞上に CD69 の発現がみられ、CD69 ノックアウトマウスでは喘息が起きないことから、CD69 分子が喘息の発症に重要な役割を果たしていると考えられた。また、抗 CD69 抗体の投与によっても喘息反応が抑制できることが明らかになった。従って喘息のようなアレルギー性気道炎症のみならず、種々の肺の炎症疾患に対して、CD69 分子を標的にしたまったく新しい治療法の開発が可能になるかもしれない。

E. 結論

CD69 ノックアウトマウスではアレルギー性喘息が起きないことを見出した。特に T 細胞上の CD69 分子がアレルギー性喘息の発症に重要であると考えられた。今後、ARDS の発症にともなう肺への炎症細胞の浸潤について検討し、Th1/Th2 バランスの解析を行う。また急性免疫炎症細胞浸潤を抑制して気道の炎症を抑える手法の開発を行う計画である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1. Nigo, I. Y., Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Inami, M., Kimura, M., Hasegawa, A., Kohno, Y.,

- and Nakayama, T.: Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:2286-2291 (2006).
2. Meyer, E. H., Goya, S., Akbari, O., Berry, G. J., Savage, P. B., Kronenberg, M., Nakayama, T., DeKruyff, R. H., and Umetsu, D. T.: Glycolipid activation of invariant T cell receptor⁺ NKT cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4⁺ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:2782-2787 (2006).
 3. Kunisaki, Y., Tanaka, Y., Sanui, T., Inayoshi, A., Noda, M., Nakayama, T., Harada, M., Taniguchi, M., Sasazuki, T., and Fukui, Y.: DOCK2 is required in T cell precursors for development of Va14 natural killer T (NKT) cells. *J. Immunol.* 176:4640-4645 (2006).
 4. Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., Norikane, S., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., and Nakayama, T.: Crucial role of MLL for the maintenance of memory T helper type 2 cell responses. *Immunity* 24:611-622 (2006).
 5. Seino, K., Motohashi, S., Fujisawa, T., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci.* 97:807-812 (2006).
 6. Tenda, Y., Yamashita, M., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., Shimizu, C., Kitajima, M., Onodera, A., Suzuki, A., Seki, N., and Nakayama, T.: Hyperresponsive TH2 cells with enhanced nuclear factor- κ B activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in Nishiki-nezumi Cinnamon/Nagoya mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118:725-733 (2006).
 7. Motohashi, S., Ishikawa, A., Ishikawa, E., Otsuji, M., Iizasa, T., Hanaoka, H., Shimizu, N., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Fujii, S., Taniguchi, M., Fujisawa, T., and Nakayama, T.: A phase I study of *in vitro* expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clin. Can. Res.* 12:6079-6086 (2006).
 8. Shinnakasu, R., Yamashita, M., Shinoda, K., Endo, Y., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Ikemizu, S., and Nakayama, T.: Critical YxKxHxxxRP motif in the C-terminal region of GATA3 for its DNA binding and function. *J. Immunol.* 177:5801-5810 (2006).
 9. Kinjo, T., Nakamatsu, M., Nakasone, C., Yamamoto, N., Kinjo, Y., Miyagi, K., Uezu, K., Nakamura, K., Higa, F., Tateyama, M., Takeda, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Kaku, M., Fujita, J., and Kawakami, K.: NKT cells play a limited role in the neutrophilic inflammatory responses and host defense to pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes and Infection* 8:2679-2685 (2006).
 10. Hosokawa, H., Kimura, Y. M., Shinnakasu, R., Suzuki, A., Miki, T., Koseki, H., van Lohuizen, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell development by *Polycomb* group gene *bmi-1* through the stabilization of GATA3. *J. Immunol.* 177:7656-7664 (2006).
 11. Harada, M., Magara, K. K., Watarai, H., Nagata, Y., Ishii, Y., Kojo, S., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Nakayama, T., Suzuki, N., Yeh, W. C., Akira, S., Kitamura, H., Ohara, O., Seino, K., and Taniguchi, M.: IL-21-induced Be cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses. *J. Exp. Med.* 203:2929-2937(2006).
 12. Nagao, T., Matsumura, M., Mabuchi, A., Ishida-Okawara, A., Koshio, O., Nakayama, T., Minamitani, H., and

- Suzuki, K.: Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22:77-87 (2007).
13. Kaneko, T., Hosokawa, H., Yamashita, M., Wang, C. R., Hasegawa, A., Kimura, Y. M., Kitajima, M., Kimura, F., Miyazaki, M., and Nakayama, T.: Chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci in human type 2 helper T cells. *Mol. Immunol.* 44:2249 (2007).
 2. 学会発表
 1. 山下政克、中山俊憲 ヒストンメチル基転移酵素 MLL によるメモリ Th2 反応の維持機構 第 16 回 Kyoto T Cell Conference 2006 年 6 月 2-3 日、京都
 2. 細川裕之、山下政克、長谷川明洋、中山俊憲 ポリコーム群遺伝子産物 Bmi-1 による Th2 細胞分化の制御 第 16 回 Kyoto T Cell Conference 2006 年 6 月 2-3 日、京都
 3. 中山俊憲、木村元子、岩村千秋 Schnurri-2 によるメモリ Th1/Th2 細胞形成調節機構 第 16 回 Kyoto T Cell Conference 2006 年 6 月 2-3 日、京都
 4. Nakayama, T., Nigo, Y., and Yamashita, M.: Critical role for mast cell TLR4 in Lipopolysaccharide-mediated enhancement of allergic airway eosinophilic inflammation. EAACI 2006 June 10-14, Vienna, Austria
 5. 本橋新一郎、國井直樹、山本陸三郎、藤澤武彦、中山俊憲 原発性肺癌に対する α GalactosylCeramide パルス樹状細胞投与における NKT 細胞特異的免疫反応の解析 第 10 回基盤的癌免疫研究会総会 2006 年 7 月 13-14 日、新宿
 6. 北島雅之、阿部隆之、黒崎直子、谷口克、中山俊憲、高久洋 AcMNPV による NK 細胞依存的抗腫瘍免疫の誘導 第 65 回日本癌学会学術総会 2006 年 9 月 28-30 日、横浜
 7. 本橋新一郎、國井直樹、山本陸三郎、藤澤武彦、谷口克、中山俊憲 原発性肺癌に対する α GalactosylCeramide パルス樹状細胞投与による NKT 細胞特異的免疫反応の解析 第 65 回日本癌学会学術総会 2006 年 9 月 28-30 日、横浜
 8. 長谷川明洋、Robert M. Hoffman、中山俊憲 喘息の発症にともなう肺への T 細胞浸潤の可視化 第 15 回日本バイオイメジン学会学術集会 2006 年 10 月 31 日-11 月 2 日、盛岡
 9. Kitajima, M., Abe, T., Kurosaki, N., Taniguchi, M., Nakayama, T., and Takaku, H.: Induction of NK cell-dependent anti-tumor immunity by the baculovirus *Autographa californica* multiple nuclear polyhedrosis virus. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日、大阪
 10. Yamashita, M., Hirahara, K., Kuwahara, M., Miki, T., Onodera, A., Hosokawa, H., and Nakayama, T.: Crucial role of MLL for the maintenance of memory Th2 cell identity. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日、大阪
 11. Tenda, Y., Kuwahara, M., Seki, N., Hasegawa, A., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Hyperresponsive Th2 cells with enhanced NF- κ B activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日、大阪
 12. Hosokawa, H., Endo, Y., Kimura, Y. M., Yamashita, M., Koseki, H., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell development by Polycomb group gene bmi-1 through the stabilization of GATA3. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日、大阪
 13. Shinnakasu, R., Yamashita, M., Shinoda, K., Kitajima, M., Ikemizu, S., and Nakayama, T.: Critical YxKxHxxxRP motif in the C-terminal region of GATA3 for its DNA binding and function. 第 36 回日本免疫学会総

- 会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
14. Ichiyonagi, T., Yamano, T., Mizukami, S., Nakayama, T., and Udono, H.: Heat shock protein 90-mediated antigen cross-presentation. 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
15. 宮里明子、中村究、金城雄樹、竹田和由、中山俊憲、谷口克、賀来満夫、川上和義 クリプトコッカス感染防御における NKT 細胞の役割とその活性化機構の解析 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
16. 酒井亮、宮武克年、篠原可奈、山本紘士、斎藤諒、宮澤悠樹、黒崎直子、高久洋、中山俊憲、板倉光夫、橋本香保子 抗原タンパク質提示に関与する分泌小胞輸送分子複合体の解析 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
17. 八田益充、仲松正司、中宗根力、中村究、宮里明子、藤田次郎、中山俊憲、谷口克、生田宏一、賀来満夫、川上和義 肺炎球菌感染により活性化された NKT 細胞と gdT 細胞における IFN-g 産生の解析 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
18. Kakugawa, K., Masuda, K., Nakayama, T., Katsura, Y., and Kawamoto, H.: Asymmetric cell divisions in T cell lineage commitment. 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
19. 岩村千秋、木村元子、鈴木茜、長谷川明洋、山下政克、中山俊憲 Schnurri-2 によるメモリ Th1/Th2 細胞形成調節機構 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
20. Motohashi, S., Kunii, N., Yamamoto, H., Okita, K., Nagato, K., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: NKT cells and NK cells collaborate in IFN γ production after α GalCer-pulsed dendritic cell immunotherapy. 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
21. Ito, T., Kaneko, T., Okamoto, Y., Maeda, M., Hirasaki, Y., Tofukuji, S., Hasegawa, A., Yamashita, M., Taniguchi, M., Yano, I., and Nakayama, T.: Enhancement of Th1 cell differentiation by BCG cell wall components. 第36回日本免疫学会総会・学術集会 2006年12月11-13日、大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
- 1) 出願中
出願番号：特願 2005-210606 号
発明の名称：アレルギー性喘息の治療薬
発明者：中山俊憲、長谷川明洋
出願日：平成 17 年 7 月 20 日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザウイルス感染に対する宿主側抵抗因子とその発現誘導の解析

分担研究者 大島正道 国立感染症研究所 室長

研究要旨：

外部からのウイルス感染に対して細胞側ではインターフェロン、MxA, OAS, Fas など感染防御に働く宿主遺伝子が誘導され感染に対抗する。一方インフルエンザウイルスはウイルス蛋白 NS1 を発現し宿主の抵抗因子発現を抑制し細胞を自らの複製の場に改変しようとする。気管支系の細胞株 NCI-H292 はこの戦いに勝ちインフルエンザウイルスを排除できるが肺胞系の細胞株 A549 は排除できず死滅する。ジーンチップによる解析の結果インフルエンザウイルス感受性の A549 細胞ではウイルス感染誘導遺伝子(VSG)の発現はインフルエンザウイルス抵抗性の NCI-H292 細胞に比べて抑制されている。細胞のウイルス抵抗性因子の誘導発現の相違が一時防御における結果の相違をもたらしていることが示唆される。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスは人に呼吸器系感染を起こす。生体の防御機構として IFN 系ならびに TLR 系の自然免疫機構が備わりインフルエンザウイルスを始め種々の感染に抵抗している。従って病原体が最初に接するこの気管支細胞および肺胞上皮細胞は一時防御の点で重要な位置を占めている。しかしながら呼吸器系の細胞でも気管支系の細胞と肺胞系の細胞ではウイルスに対する感受性が大きく異なっている。細胞のウイルス感染抵抗性因子をさらに解析し H5N1 インフルエンザウイルスがサイトカインストームを通して ARDS を起こすメカニズムを解明し治療法の開発につなげる。

B. 研究方法

・ これまでにA549とNCI-H292でウイルス感染誘導遺伝子の発現に数倍の差異が見られている遺伝子(VSG)が多数認められている。これ

らウイルス抵抗性遺伝子は多くの場合細胞に対して構成的に発現させることが困難である。従って誘導的にその遺伝子を発現させることを試みる。昆虫細胞由来の誘導的転写システム (RheoSwitch(NEB)) をレトロウイルスベクターに組み込みアンホトロピックレトロウイルスのパッケージング細胞株 (293FT 細胞に pgagpol^{hmb} と pAE をコトランスフェクションしてマウス白血球ウイルスの gag-pol と アンホトロピックウイルスのエンベロープを発現するパッケージング細胞 293FT-A を作製する。)、または transient の VSV-G 発現細胞系を用いてインフルエンザ感受性細胞 A549 に導入する。そこにインフルエンザウイルスをチャレンジして細胞の抵抗性の変化を GeneChip で解析する。

<レトロウイルスベクターの作製> pMo-2LTR のマルチプルクロニングサイトに RheoSwitch Mammalian Inducible Expression System (NEB) (参考1) のレセプターアクチベータープラスミド pNEBR-R1 の SnaBI (655)-BsiWI (8109) フラグメントをサブクローンしレトロウイルスベクター p2LTR-R1 を作

製する。同様にpNEBR-X1のPciI(3161)-BspHI(942)フラグメントとpEGFPをpMo-2LTRにサブクローンしてp2LTR-X1を作製する。またpMo-2LTRにインターフェロン誘導遺伝子(VSG)をサブクローンしてレトロウイルスベクターp2LTR(VSG)を作製する。

<シュードタイプウイルスの作製>293FT-Aにp2LTR-R1、p2LTR-X1またはp2LTR(VSG)をトランスフェクションしてそれぞれシュードタイプウイルスを回収する。

<シュードタイプウイルスの感染>作製したシュードタイプウイルスをヒト由来細胞株(A549, NCI-H292)に導入する。

<ウイルスのチャレンジ>シュードタイプウイルスで遺伝子導入した細胞株にウイルス(インフルエンザウイルスPR8株、Udorn/72株、H5N1(ベトナム株、インドネシア株))をそれぞれチャレンジしてウイルス抵抗性をジーンチップを用いて解析する予定である。

C. 研究結果 現在準備中。

D. 考案 現在準備中。

E. 結論

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) YK. Shimizu, M. Hijikata, M. Oshima, K. Shimizu, and H. Yoshikura

Detection of 5' side subgenome of hepatitis C virus terminating at nucleotide 384 in patients' plasma and liver tissues

J Viral Hepati. 2006,13, 746-755

2) Rulli SJ Jr, Muriaux D, Nagashima K, Mirro J, Oshima M, Baumann JG, Rein A.

Mutant murine leukemia virus Gag proteins lacking proline at the N-terminus of the capsid domain block infectivity in virions containing wild-type Gag.

Virology. 2006 Apr 10;347(2):364-71.

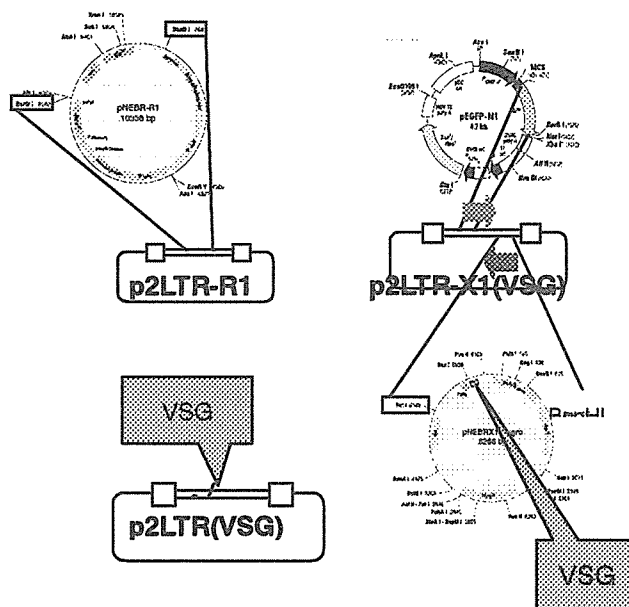
2. 学会発表

SARS-Co Spike に対する中和抗体エスケープ変異ウイルスの単離と感染防御に重要な抗体エピトープの同定、2006 ウイルス学会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当しない
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

[参考1. レトロウイルスベクター]



厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

マウス肺炎球菌肺炎モデルでの肺炎発症病態における自然免疫リンパ球

分担研究者 川上和義 東北大学医学部 教授

研究要旨：

急性肺障害（ARDS）は、感染症などに伴って起こり、急激な呼吸障害を来し重篤化する。本研究では、マウス肺炎球菌肺炎モデルを用いて、肺炎の発症病態における自然免疫リンパ球、Th1 サイトカインについて解析を行った。肺炎球菌感染後肺内で経時的な *i*NKT 細胞及び $V\gamma 4+\gamma\delta T$ 細胞の集積がみられ、*i*NKT 細胞の集積には MCP-1 の存在が必須であった。*i*NKT 細胞、 $V\gamma 4+\gamma\delta T$ 細胞を欠損したマウスでは、肺内での TNF- α 、MIP-2 産生が低下し、好中球性炎症の減弱がみられ、感染が著明に悪化した。*i*NKT 細胞の機能には IFN- γ が重要な役割を担い、一方 $V\gamma 4+\gamma\delta T$ 細胞は異なる機序で働くことが推察された。本モデルでの TNF- α 産生には、CD11b 強陽性 Gr-1 陽性細胞、すなわち好中球が関与する可能性が考えられた。以上から、自然免疫リンパ球が肺炎の病態に深く関与することが明らかになり、ARDS の発症においてもその機能解析が重要になると考えられた。

A. 研究目的

急性肺障害（ARDS）は感染症などに伴って起こり、急激な呼吸障害を来し重篤化する。インフルエンザ（H5N1）では急激に発症・進行する ARDS により不幸な転機を辿ることも少なくないと考えられている。本研究では、肺炎に伴う ARDS の発症機構、特に感染急性期に活性化される自然免疫リンパ球（*i*NKT 細胞、 $\gamma\delta T$ 細胞）と Th1 サイトカインの役割を解析する目的で、マウス肺炎球菌肺炎モデルを用いた。

B. 研究方法

1) マウスの気管内に直接肺炎球菌（臨床分離株、serotype-3）を接種し肺炎モデルを作製した。

2) 自然免疫リンパ球である *i*NKT 細胞、

$\gamma\delta T$ 細胞の役割を解析するために、遺伝的に各細胞を欠失する $J\alpha 18KO$ （理化学研究所 谷口 克教授より供与）、 $V\gamma 4KO$ マウス（京都大学 生田宏一教授より供与）を用いた。また、MCP-1、IFN- γ の役割を解析するために MCP-1KO マウス（Harvard 大学 Rollins 教授より供与）、IFN- γ KO マウス（東京大学医科学研究所 岩倉洋一郎教授より供与）も用いた。

3) 肺炎球菌感染後の肺内での好中球数、各種サイトカイン濃度について解析した。

4) *i*NKT 細胞の生物活性における IFN- γ の役割を解析するために、マウスの腹腔または気道内にリコンビナント IFN- γ 、あるいは *i*NKT 細胞を多く含む肝単核細胞（LMNC）を腹腔内に投与して好中球性炎症や感染経過への影響について検討した。

5) 肺炎球菌感染後の肺内における TNF- α 産生細胞を *i*NKT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球について検討した。

C. 研究結果

1) 肺炎球菌感染後経時的に肺内で *i*NKT 細胞及び $V\gamma 4+\gamma\delta$ T 細胞が増加した。*i*NKT 細胞の増加は MCP-1KO マウスでは有意に減少していた。

2) $J\alpha 18KO$ 、 $V\gamma 4KO$ マウスでは、肺炎球菌感染後の肺内における TNF- α 、MIP-2 産生低下、肺内好中球集積の減少、そして感染経過の著明な悪化が観察された。

3) $J\alpha 18KO$ 、 $V\gamma 4KO$ マウスでは、肺炎球菌感染後の肺内における TNF- α 、MIP-2 産生低下、肺内好中球集積の減少、そして感染経過の著明な悪化が観察された。

4) $J\alpha 18KO$ マウスにリコンビナント IFN- γ を投与すると低下した反応が全て回復した。

5) $J\alpha 18KO$ マウスに野生型マウス由来の LMNC を投与すると低下した反応が全て回復したが、 $J\alpha 18KO$ マウスあるいは IFN- γ KO マウス由来の LMNC ではそのような効果は完全に消失した。

6) 肺炎球菌感染後の肺内リンパ球における TNF- α 産生は CD11b 強陽性 Gr-1 陽性細胞に認められ CD11b 弱陽性細胞、NK1.1 陽性細胞、TCR δ 陽性細胞、CD11c 陽性細胞にはみられなかった。

D. 考案

肺炎球菌肺炎はしばしば劇症化することが知られている。重症化の過程で侵襲性感染症（敗血症、髄膜炎）や ARDS の発症が問

題となる。ARDS は過剰な炎症反応が基盤にあると考えられ、肺炎球菌による重症肺炎の解析はインフルエンザ(H5N1)に伴う ARDS の発症機序の解明にも有用である。今回の研究から肺炎球菌感染後の好中球性炎症の成立に *i*NKT 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞が重要な役割を担い、少なくとも *i*NKT 細胞は IFN- γ の産生を増強することで機能すること、また感染局所に集積した好中球が炎症性サイトカインの産生に関わることが明らかになった。ARDS において好中球の存在は極めて重要と考えられることから、今後 *i*NKT 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞、そして IFN- γ の役割を解析することは ARDS の病態を理解する上で有用な情報を提供するものと期待できる。

E. 結論

自然免疫リンパ球が肺炎の病態に深く関与することが明らかになり、ARDS の発症においてもその機能解析が重要になると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinjo T, Nakamatsu M, Nakasone C, Yamamoto N, Kinjo Y, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Higa F, Tateyama M, Takeda K, Nakayama T, Taniguchi M, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. NKT cells play a limited role in the neutrophilic inflammatory responses and host defense to pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect.* 8: 2679-2685, 2006.

2) Nakasone C, Yamamoto N, Nakamatsu M, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Higa F, Ishikawa H, O'brien RL, Ikuta K, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection. *Microbes Infect.* Dec 29; [Epub ahead of print] PMID: 17306586, 2006.

3) Nakamatsu M, Yamamoto N, Hatta M, Nakasone C, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Nakayama T, Taniguchi M, Iwakura Y, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Role of interferon-gamma in Valpha14+ natural killer T cell-mediated host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection in murine lungs. *Microbes Infect.* Jan 9; [Epub ahead of print] PMID: 17314060, 2007.

2. 学会発表

1) 八田益充, 仲松正司, 仲宗根 力, 仲村 究, 宮里明子, 藤田次郎, 中山俊憲, 谷口 克, 生田宏一, 賀来満夫, 川上和義. 肺炎球菌感染により活性化された NKT 細胞と γ δ T 細胞における IFN- γ 産生の解析. 第 36 回日本免疫学会総会学術総会, 大阪, 12 月 2006 年.

2) 八田益充, 仲松正司, 仲宗根 力, 仲村 究, 宮里明子, 藤田次郎, 賀来満夫, 川上和義. 自然免疫リンパ球を介した肺炎球菌感染初期防御における IFN- γ の役割. 第 55 回日本感染症学会東日本地方会総会, 東京 10 月 2006 年

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ARDS 病態解析のための動物モデルを用いた病理学的基礎検討

分担研究者：永田典代（国立感染症研究所、感染病理部）

協力研究者：岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、原嶋綾子、佐多徹太郎（同所、同部）

福土秀悦、西條政幸、森川 茂（同所、ウイルス第一部）

研究要旨

インフルエンザ（H5N1）感染による急性肺障害（ARDS）発症機序を解明するための基礎検討として、これまでわれわれが開発した呼吸器ウイルス感染動物モデルを用いた急性肺炎の病理学的解析についてまとめた。ラットで継代し馴化した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）は、老齢動物に対し SARS 様病変をひきおこす。病理学的には、気管と肺胞の上皮に感染したウイルスが増殖した結果、肺胞上皮傷害、マクロファージの活性化と好中球遊走が肺胞構造に破綻を来し、肺胞壁の透過性が亢進する。これによって、肺水腫と硝子膜形成が起こり、典型的なびまん性肺胞傷害の組織像を形成する。本モデルにおける肺障害組織像はつよい肺水腫によって特徴づけられ、H5N1 によるそれとは病態が異なる可能性がある。

A. 研究目的

近年アジア各国で感染、発症が広がり問題となっている、インフルエンザ（H5N1）感染による急性肺障害（ARDS）の発症機序を解明することを目的とした。本年度は、基礎検討として、これまでわれわれが開発した呼吸器ウイルス感染動物モデルを用いた急性肺炎の病理学的解析についてまとめ、その病態について検討した。すでにわれわれは、ラットで継代し馴化した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）を作出した。このウイルスは、老齢動物に対し強い肺水腫を引き起こし、臨床的、病理学的に SARS 様病変であると考えられ、SARS 発症動物モデルとして有用である（Nagata et al., 2007）。

B. 研究方法

SARS 患者からの分離株である Frankfurt 株（Dr. Ziebuhr より分与）をラット（F344, 4 週齢, 100 μ l 接種）に 10 回の継代接種を行い、得られたウイルスを VeroE6 細胞で一回継代した。このウイルス（F-ratX-VeroE6 株）を半年齢のラットに 200 μ l 経鼻接種し、接種後 3, 5, 7, 14 日目に解剖し病理学的検索のための材料を採取した（一群 2 匹）。

常法どおり作製した 10%ホルマリン緩衝液固定後のパラフィン切片肺組織を用いた。免疫組織化学によるウイルス抗原の検出は UV 不活化粒子（HKU39849 株）をウサギに免疫して得られた抗 SARS-CoV 血清を用いて実施し

た。

C. 研究結果

肉眼所見 (図 1)

F-ratX-VeroE6 株 200 μ l 経鼻接種後の動物は、2 日目以降から一過性に体重の減少がみられ、立毛、呼吸促進を示すが、致死적ではなかった。接種後 3 日目の解剖時に、複数の肺葉に肝変化をみとめ、5 日目には肝変化、出血、虚血部位が見られた。7 日目には全体的に虚脱し、虚血を伴った。

組織学的所見 (図 2)

3 日目には全体的に強い肺水腫を伴った、細気管支での閉塞性細気管支炎(BOOP)とびまん性肺胞傷害(DAD)がみられた。接種後 5 日目、7 日目になると出血、肺胞内の硝子膜の形成、泡沫マクロファージの浸潤、上皮の再生像あるいは線維化がみられた。これらはヒトの DAD 像の経過と同様であった。ウイルス抗原は、3, 5 日目の細気管支上皮、肺胞上皮、マクロファージに認められた。7 日目には検出されなかった。

D. 考察

半年齢ラットに SARS-CoV ラット馴化株を経鼻接種すると細気管支上皮と肺胞上皮にウイルスが感染、増殖し、上皮細胞が傷害される。次いでマクロファージと好中球が浸潤し、肺胞構造が破綻することによってさらに強い肺水腫を伴う炎症反応を引き起こす。その結果、SARS 類似の肺病変を呈することを示した。この老齢動物モデルにおける SARS-CoV 感染後の肺障害組織像は、強い肺水腫によって特徴

づけられ、SARS 患者のそれと類似する。原因としては、若齢動物ではこの間に抑制性サイトカインとのバランスによって炎症は収束していくが、高齢動物ではサイトカインバランスが破綻しやすく、炎症が亢進し、急激かつ重度な肺水腫を引き起こすことが重症化の一要因となっていると考えられている。しかしながら、H5N1 感染後の ARDS 発症患者例ではほとんど肺水腫、胸水が認められないという。明らかに SARS の病態とは異なると考えられ、それはウイルスの肺における感染性、増殖部位とそれに対する宿主反応によるものと推察される。また、SARS 発症患者は、その疫学調査から、「高齢」がハイリスク因子の一つとして報告されている。対して、H5N1 についてはこれまでの疫学情報から、これまでの流行地においては比較的若齢層に重症化患者が多いとされている。このことから SARS-CoV と ARDS 発症機序は全く異なると考えられ、そのウイルス動態と病態の関連についての詳細な比較が必要である。今後、H5N1 感染動物モデルにおけるウイルス動態の詳細な解析と、これまでの呼吸器感染モデルとの比較検討によって、病態発症機序がある程度、推測可能であろう。

E. 結論

SARS-CoV 感染による急性肺障害は強い肺水腫によって特徴づけられ、これまで知られている H5N1 感染後の患者の病態とは異なり、その発症機序が異なる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S and Sata T. Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome (SARS) in F344 rats infected with SARS coronavirus. 2007. J. Virol. 81:1848-1857.

2. Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Suzuki T, Taguchi F, Tashiro M, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y. Induction of protective immunity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection using highly attenuated recombinant vaccinia virus DIs. Virology. 2006. 351:368-380.

学会発表

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Harashima A, Sato Y, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, and Sata T. Animal models of severe acute respiratory syndrome using rodent-passaged SARS-CoV. Keystone Symposia 'Respiratory viruses of animals causing disease in humans' (2006.12. Singapore, Singapore)

2. 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹

太郎。マウス、ラット馴化 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製。第 54 回日本ウイルス学会総会 (2006 年 11 月名古屋)。

3. 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎。SARS コロナウイルス感染動物モデルにおける肺病変。第 95 回日本病理学会総会 (2006 年 4 月新宿)

4. 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎。SARS 発症動物モデルにおける肺病変。第 95 回日本病理学会総会 (2007 年 3 月大阪)

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

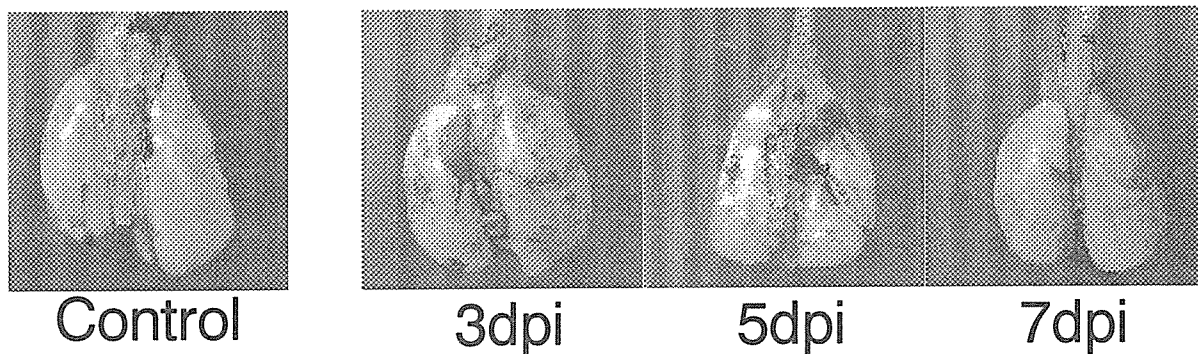


図1 ラット馴化株経鼻接種後の半年齢ラット肺肉眼写真。左からコントロール（細胞培養液経鼻接種3日目）、F-ratX-VeroE6株経鼻接種後3日、5日、7日目の肺。クロロホルム過麻酔殺後、心臓採血し、肺を採取した。

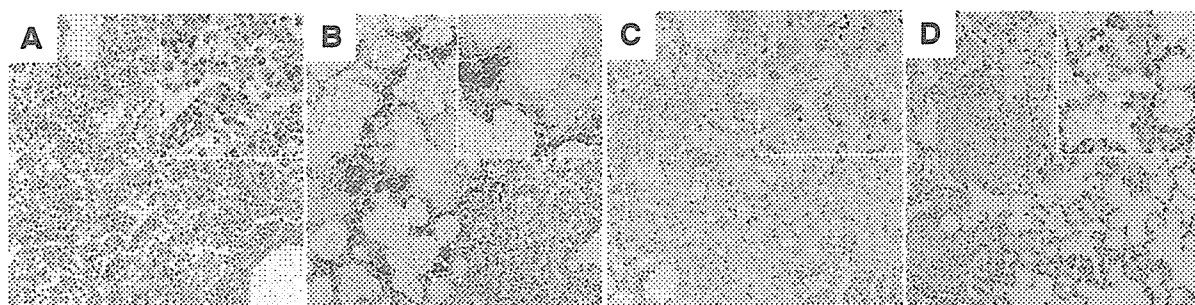


図2 ラット馴化株経鼻接種後のラット肺組織像。Aから順に3日、5日、7日、14日目の肺胞野。接種後3日目の肺胞腔内には好中球を主体とした炎症性細胞浸潤と水腫がみられ、5日目には一部の肺胞野で出血、硝子膜形成を伴うようになる。7日目には泡沫マクロファージの浸潤が主体となり、14日目には2型肺胞上皮の再生、線維芽細胞の増殖が認められる。