

## ARDS の発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析

研究分担者：永田典代 国立感染症研究所 感染病理部 主任研究官  
研究協力者：岩田奈織子 国立感染症研究所 感染病理部 主任研究官  
長谷川秀樹 国立感染症研究所 感染病理部 室長  
佐多徹太郎 国立感染症研究所 感染病理部 部長

### 研究要旨

BALB/c マウスを用いた SARS-CoV 感染後の ARDS 発症モデルにおいて、感染 3 時間目の IFN- $\gamma$  腹腔内投与による発症防御が確認された。この防御機構について明らかにする目的で、感染—薬剤投与早期のウイルス量、サイトカイン、ケモカイン解析を行った。IFN- $\gamma$  投与群と非投与群の感染 1, 3 日目の肺におけるウイルス量の有意差は無かった。一方で、IFN- $\gamma$  投与群では感染一日目の血中の Th1 分化誘導関連サイトカイン・ケモカインが発現し、2 日目以降には炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が抑えられた。本モデルにおいては IFN- $\gamma$  腹腔内投与による免疫調整作用が、感染後のサイトカインストームを抑制し SARS 発症を防御したと考えられた。

### 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) 感染をはじめとする、呼吸器感染ウイルスによる急性肺障害 (ARDS) の発症機序を解明することを目的とした。すでにわれわれは、2002-03 年冬期に世界的に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) の原因となる SARS 関連コロナウイルス (SARS-CoV) を使い、BALB/c マウスで継代を重ねることにより SARS 発症動物モデルを作製した (Nagata *et al.*, 2008, *Am. J. Pathol.*)。ヒトと同様、動物モデルにおいても加齢は SARS 発症のリスク因子として重要で

ある。今回は、本動物モデルを用いてサイトカインストームによる ARDS 発症に対する治療法の検討を試みた。

### 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) をマウス (BALB/c, 4 週齢, 20 $\mu$ 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-musX-VeroE6 株) を半年齢 BALB/c マウスに 20 $\mu$ l 経鼻接種し、感染 3 時間目に IFN- $\gamma$  (5 $\mu$ g/100 $\mu$ l) を腹腔内投与し経過観察を行った (一群 n=5-10 匹)。また、経時

的に材料を採取し、組織中のウイルス、サイトカインおよび病理学的検索を行った (n=4)。病理学的解析は、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。サイトカイン量の測定は UV 照射および 0.1%SDS によるウイルス不活化処理後の材料を用いて、Mouse Cytokine twenty-plex antibody bead kit (BioSource International, Camarillo, CA)で行った。

### C. 研究結果

半年齢 BALB/c にウイルスを経鼻接種後、3 時間目に IFN- $\gamma$  を投与したところ、感染 3 日目から体重減少は阻止され動物はすべて生残した (図 1)。対照群では 3 日目から 10 日目までに SARS を発症し半数の動物が致死であった。

そこで、接種 3 日目までのウイルス量、サイトカイン・ケモカイン発現量を調べた結果 (図 2)、ウイルス量は接種 48 時間目で 0.5log $-1$ log の有意差が認められたものの、24 時間、72 時間では差は見られなかった。また、対照群に比較して IFN- $\gamma$  群で血清中の IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-12、IP-10、MIG が 24 時間目に高値を示し、肺乳剤上清で TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、KC、MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1 が 48 時間目に有意に低下した。

### D. 考察

本モデルにおいて、Th2 シフト (IL-4 高値と IFN- $\gamma$  低値) を示す半年齢 BALB/c マウスはマ

ウス継代株を経鼻感染後、ウイルス増殖局所における炎症性サイトカインの過剰な発現 (サイトカインストーム)、抑制性サイトカイン (IL-10) と IFN- $\gamma$  の低発現を示す。その結果、ウイルス増殖と血管透過性亢進による慢性肺胞傷害と強い肺水腫が引き起こされ SARS を発症する。このモデルに感染 3 時間後の IFN- $\gamma$  投与することにより、SARS による致死を免れた。感染 3 日目以内のウイルス量、サイトカイン、ケモカイン発現を調べた結果、IFN- $\gamma$  投与群では感染 1 日目の血中では Th1 分化誘導関連サイトカイン・ケモカイン発現がみられ 2 日目以降には炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が抑えられていることが明らかとなった。組織学的には (データは示さない)、対照群で好中球の浸潤を伴う重度の血管透過性亢進による肺水腫を示したが IFN- $\gamma$  投与群ではリンパ球浸潤を伴い血管透過性亢進は見られなかった。よって、宿主の感染後の Th1/Th2 反応のバランスはサイトカインストームを伴う肺水腫による SARS 発症の有無に重要な要因であり、IFN- $\gamma$  腹腔内投与による免疫調整作用は発症防御に有用であると考えられた。

### E. 結論

SARS-CoV 感染 BALB/c マウスを用いた SARS 発症モデルにおいて IFN- $\gamma$  投与による免疫調整作用を利用した発症防御効果が観察された。免疫調整剤がサイトカインストーム後の ARDS 発症防御に有用であることが示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T. Mouse-Passaged Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Leads to Lethal Pulmonary Edema and Diffuse Alveolar Damage in Adult but Not Young Mice. *Am J Pathol.* :172:1625-1637.2008.
2. Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Taguchi F. Co-infection of respiratory bacterium with severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Microbiol Immunol.* 52(2):118-127.2008.

### 2. 学会発表

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, and Sata T. A Mouse model for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

using BALB/c mice and mouse-passaged SARS-Coronavirus. XIth International Nidovirus Symposium (2008.6. Oxford, UK).

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。SARS-CoV 感染動物モデルを用いた SARS 発症機序の解明と治療法の検討。第 56 回日本ウイルス学会学術集会 (2008 年 10 月岡山)
3. 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎。SARS-CoV 感染動物モデルにおける SARS 重症化とサイトカインの関与。第 96 回日本病理学会総会 (2008 年 5 月金沢)

## H. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

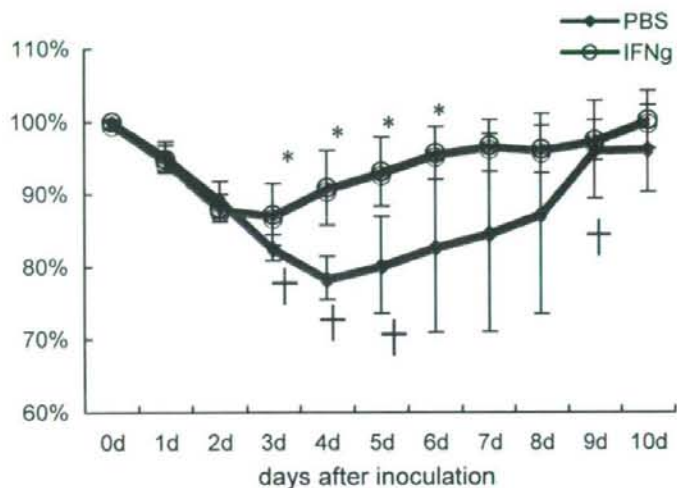


図1 SARS-CoV マウス馴化株経鼻接種後3時間目のIFN- $\gamma$ 腹腔内投与によるSARS発症防御実験。一群8匹で体重変化を示した。+は死亡を示す。接種3-6日目の体重で有意差が見られた。

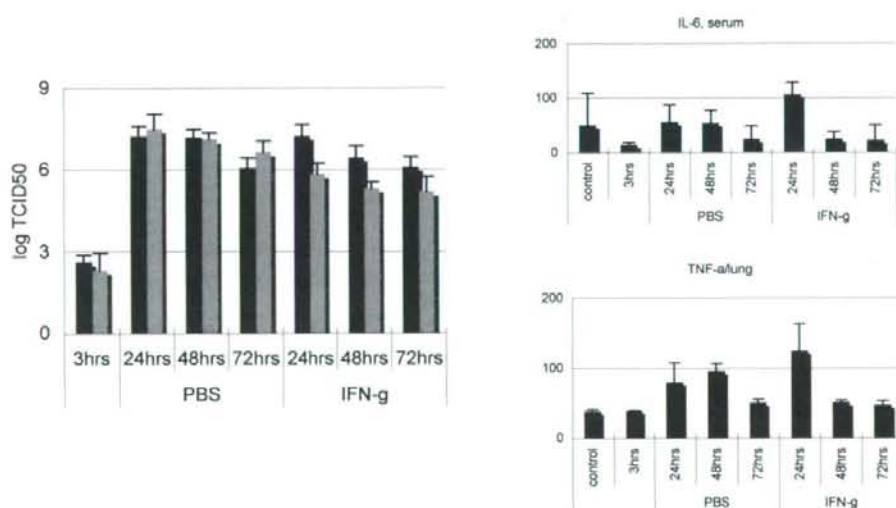


図2 感染3時間から72時間目のウイルス量とサイトカイン発現量。左図はウイルス量、黒棒が肺乳剤上清中、灰色棒は肺洗浄液中のウイルス量。48時間目で有意差がみられた。右図はIL-6、TNF- $\alpha$ の発現量を示す。IL-6は24時間目に有意差がみられ、TNF- $\alpha$ は48時間目に有意差が認められた。



## 好中球ミエロペルオキシダーゼ欠損による肺炎誘発機構の解析

研究分担者 荒谷康昭 横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 教授

### 研究要旨

酵母菌体膜成分であるザイモザンをミエロペルオキシダーゼのノックアウトマウス(MPO-KOマウス)の肺に投与すると、野生型マウスよりも重篤な好中球性肺炎を誘発した。MPO-KOマウスでは、投与後6時間における肺中のKC量とMIP-2量が一過的に高値を示した。これらのケモカインに対する抗体を投与すると、抗体非投与時の症状が著しく軽減した。このことから、ザイモザン投与後のMPO-KOマウスで一過的に産生されるKCとMIP-2が、MPO-KOマウス肺への好中球の集積に関与していることが示された。

### A. 研究目的

肺炎の動物モデルを構築して、そのモデル病態の発症機構を究明することで、ARDS発症機構解明の一助とする。特に、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)欠損という好中球機能異常に注目し、本酵素を欠損しているMPO-KOマウスの病態を解析する。

MPOは主に好中球に存在し、過酸化水素と塩化物イオンから次亜塩素酸を生成する反応を触媒する。MPO-KOマウスに種々の病原微生物を肺感染させると、野生型マウスよりも重篤な肺炎を誘発して早期に死亡する。感染した菌を殺菌できないことがその理由であると考えられる。ところが、生菌感染時だけでなく、酵母菌体抽出物であるザイモザンを経鼻投与しても、MPO-KOマウスの方が野生型マウスよりも重篤な肺炎になることが判明した。そこで本研究は、その発症機構を解明することを目的とする。

### B. 研究方法

野生型マウス(C57BL/6マウス)は日本SLCから購入した。MPO-KOは、C57BL/6マウスに戻し交配して、野性型マウスと遺伝的背景を等して使用した。いずれも、横浜市立大学木原生物学研究所動物実験指針に準じて飼育管理した8-10週令のマウスを使用した。

市販ザイモザンを各マウスに麻醉下で経鼻投与した。投与後の肺症状の経時変化を解剖学的および病理学的に観察するとともに、肺胞洗浄によって回収された炎症細胞数を計測した。さらに、その細胞種をフローサイトメトリーで同定した。肺中サイトカイン・ケモカイン量は、Bio-Plex(BIO-RAD)、もしくは市販の測定キット(R&D)を用いて測定した。抗ケモカイン抗体は経鼻的に投与した。

#### (倫理面への配慮)

実験動物は動物の保護及び管理に関する法律に準じて扱い、必要最小限の動物を使

用した。やむを得ず動物を処分する際には、頸椎脱臼法もしくはエーテル麻酔法で安楽死させた。

### C. 研究結果

野生型マウスにザイモザンを経鼻投与すると、投与後1日目から6日目までほぼ同程度の軽度の肺炎しか観察されなかった。一方、MPO-KOマウスの炎症は、投与後1日目ですでに野生型マウスよりも進行した。

肺に浸潤した炎症細胞数を比較した。ザイモザン非投与時のMPO-KOマウスと野生型マウスの細胞数に有意な差はなかったが、ザイモザン投与後1日目ではすでに有意な差が生じ、6日目になるとMPO-KOマウスの肺には、野生型マウスよりも約3倍の細胞数が集積しているのがわかった。次に、肺胞に集積してきた細胞種を同定したところ、ザイモザン非投与時ではそのほとんどがマクロファージであったが、ザイモザンを投与すると、MPO-KOマウスは1日目ですでに好中球が急速に増加し、6日目では野生型マウスの約4倍も多く好中球が集積していた。一方、野生型マウスの好中球数は投与後3日目までは僅かな増加が認められたが、6日目では再び減少した(図1)。このようにMPOが欠損するとザイモザンで誘発された好中球性の肺炎が野生型マウスよりも重篤化することがわかった。

サイトカインやケモカインは、白血球の活性化や炎症患部への遊走を促進する。肺組織内のサイトカイン・ケモカイン量を測定した結果、MPO-KOマウスではKCとMIP-2の産生量が投与後6時間で一過的に増加し、野生型マウスの約3倍量を示した。そこで、このように大量に産生されたKCやMIP-2が

MPO-KOマウスにおける好中球の浸潤に関わっているかを知るために、ザイモザンを投与後6時間のMPO-KOマウスにKCとMIP-2の抗体を経鼻投与し、各ケモカインを中和した。その結果、KC抗体投与群では抗体非投与群と比較して、ザイモザン投与1日目の好中球の集積が約4割減少した。一方MIP-2抗体投与群では好中球の集積が約6割減少した。対照として、IgGを投与しても好中球の集積は減少しなかった(図2)。このことからKCとMIP-2は共に、炎症の初期段階において好中球の集積に関与していることがわかった。ただし、KC抗体とMIP-2抗体の同時投与による相加効果は見られなかった(図2)。このことから、ザイモザン投与後のMPO-KOマウスで、一過的に産生されるKC量とMIP-2量が、MPO-KOマウスの肺への好中球の集積に少なくとも部分的に関与していることが示された。

### D. 考察

本研究は、酵母菌体抽出成分であるザイモザンによって誘発される肺炎をモデルとして、その病態の発症機構を知ることでARDS発症機構解明の一助とすることを目的とした。この肺炎モデルでは、MPO-KOマウスのほうが野生型マウスよりも重篤になる。興味深いことに、KCとMIP-2の抗体を肺に経鼻投与して肺胞内の各ケモカインを中和すると、肺胞への好中球の集積が減少し、炎症が軽減した。このことから、ザイモザン投与後のMPO-KOマウス肺でKCやMIP-2の産生量が一過的に多くなることが、このマウスの肺炎が重篤化する一因になっていると考えられる。これらのケモカインが肺組織内のどこで産生され、なぜMPO-KO

マウスの方が一過的に多く産生されるのかを知ることが、今後の重要研究課題となる。

## E. 結論

MPO-KO マウスで一過的に産生される KC 量と MIP-2 量が、MPO-KO マウスの肺への好中球の集積に深く関与していることが示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

投稿準備中

### 2. 総説

1. 荒谷康昭 (分担) : 好中球機能異常による呼吸器不全-ミエロペルオキシダーゼ欠損を中心に。医学のあゆみ (医歯薬出版) 224, 861-862 (2008)

### 2. 学会発表

1. 梅木 祐、瀬田玄樹、西川なつき、鈴木和男、荒谷康昭 : Zymosan 誘発性肺炎における Myeloperoxidase の役割。第 14 回 MPO 研究会、2008 年 10 月、東京。
2. 長尾朋和、松村実美子、荒谷康昭、中山俊憲、南谷晴之、鈴木和男 : MPO-ANCA による糸球体血管内皮細胞の好中球走化性因子の発現。第 14 回 MPO 研究会、2008 年 10 月、東京。
3. Umeki, Y., Nishikawa, N., Suzuki, K., Aratani, Y. : Myeloperoxidase deficiency promotes zymosan- induced acute lung inflammation. 第 38 回日

本免疫学会学術集会、2008 年 12 月、京都。

4. Nishikawa, N., Umeki, Y., Aratani, Y. : Phagocyte NADPH-oxidase deficiency promotes zymosan- induced acute lung inflammation. 第 38 回日本免疫学会学術集会、2008 年 12 月、京都。
5. Nagao, T., Aratani, Y., Nakayama, T., Suzuki K. : Secretion of neutrophil chemotactic factors from glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. 第 38 回日本免疫学会学術集会、2008 年 12 月、京都。
6. 荒谷康昭、梅木 祐、西川なつき、戸塚彩子、吉田后那、鈴木和男 : ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのザイモザン誘発性肺炎の促進。日本農芸化学会 2008 年度大会、2009 年 3 月、福岡。

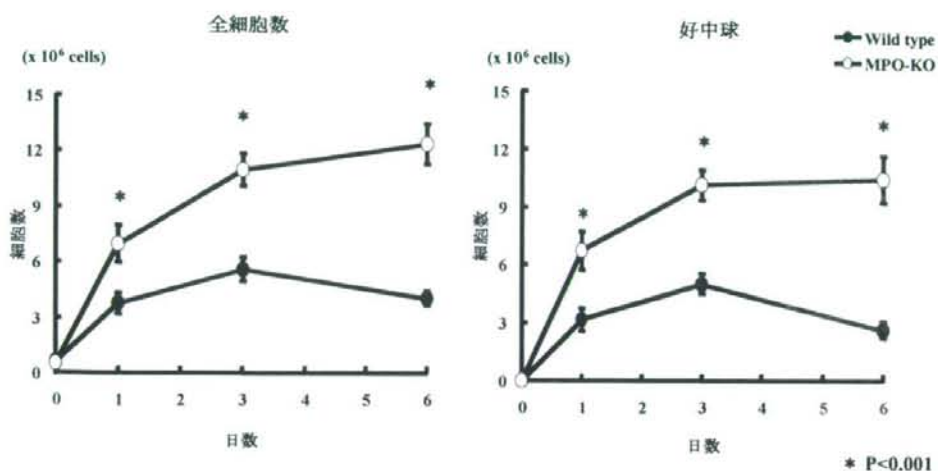


図1 肺洗浄によって回収された全細胞数と好中球数の経時的変化

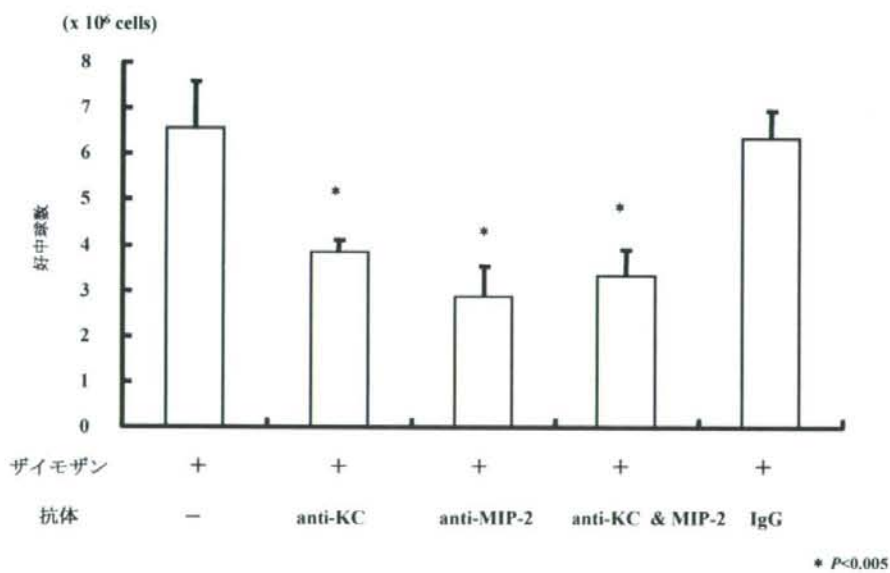


図2 抗KC抗体または抗MIP-2抗体を投与後1日目にMPO-KOマウスの肺に集積した好中球数



厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業  
インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS 病態の解析と治療法の開発に関する  
研究班 (H19-新興-一般-005)

2008 (H20) 年度 第 1 回 班会議 プログラム

日時: 2008 年 7 月 4 日(金) 13:00-17:00 (予定)

会場: 国立感染症研究所 共用第二会議室

13:00-13:05 開会の辞・・・研究代表者 河内正治(国立国際医療センター)

13:05-13:15

0-1 Overview・・・河内正治(国立国際医療センター手術部)

13:15-14:00 第一部 臨床研究班 座長: 河内正治

1-1 NHP-ハノイにおけるインフルエンザ (H5N1) 症例 H5N1-ARDS(FARDS)についての  
検討・・・河内正治<sup>1,2</sup>、布井博幸<sup>4</sup>、鈴木和男<sup>2,3</sup> (国立国際医療センター 手術部麻  
酔科・ICU<sup>2</sup> 国立感染症研究所 免疫部<sup>3</sup> 千葉大学大学院・医学研究院・感染分子生  
物学・炎症制御学<sup>4</sup> 宮崎大学・医学部小児科)

1-2 当院救命センターでの ARDS 症例における high-frequency oscillatory ventilation  
(HFOV)の有用性と今後の研究課題

・・・本間 栄・菊池 直(東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科)

1-3 ウイルス感染症迅速診断としての LAMP 法の導入— H5N1 の迅速診断も踏まえて —  
弓削昭彦<sup>1</sup>・西口俊裕<sup>1</sup>・小原めぐみ<sup>2</sup>・布井博幸<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 県立宮崎病院小児科 <sup>2</sup> 宮崎大学小児科)

14:00-15:15 第二部 基礎研究班 (1) 座長: 川上和義

2-1 基礎班総括: 劇症型 ARDS のモデル動物の開発、発症機構の解析、および Bio-Markers  
・・・鈴木和男 (千葉大学大学院医学研究院 感染分子生物学・炎症制御学)

2-2 ARDS 病態モデルとしての VILI モデルマウス-1:

—BALF 中細胞、肺組織変化、BALF 中サイトカインの解析—

・・・前原康宏<sup>1</sup>、河内正治<sup>1</sup>、戸高玲子<sup>2</sup>、大島正道<sup>2</sup>、長尾朋和<sup>3</sup>、鄒軍<sup>1,3</sup>、鈴木和  
男<sup>3</sup> (国立国際医療センター 麻酔科<sup>1</sup>、国立感染症研究所 免疫部<sup>2</sup>、千葉大学大学院  
医学研究院 感染分子生物学・炎症制御学<sup>3</sup>)

2-3 ARDS 病態モデルとしての VILI モデルマウス-2:

—肺組織変化に伴うサイトカインストームの解析—

・・・長尾朋和<sup>1</sup>、○鄒軍<sup>2,1</sup>、前原康宏<sup>2</sup>、土橋英紀<sup>1</sup>、戸高玲子<sup>3</sup>、大島正道<sup>3</sup>、志賀  
由佳<sup>1,2</sup>、河内正治<sup>2</sup>、中山俊憲<sup>4</sup>、鈴木和男<sup>1</sup> (千葉大学大学院医学研究院 免疫発生  
学<sup>4</sup>・炎症制御学<sup>1</sup>、国立国際医療センター 麻酔科<sup>2</sup>、国立感染症研 免疫部<sup>3</sup>)

2-4 ARDS マウスモデルにおける自然免疫細胞の動態とその役割の解明に関する研究  
・・・川上和義<sup>1)</sup>、八田益充<sup>2)</sup>、青柳哲史<sup>2)</sup>  
(東北大学大学院医学系研究科<sup>1)</sup> 感染分子病態解析学、<sup>2)</sup> 感染制御・検査診断学分野)

2-5 インフルエンザウイルス肺炎におけるグアニンのニトロ化と生体防御機構  
・・・岡本竜哉・赤池孝章(熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野)

15:15-15:25 休憩

15:25-15:55 **基礎研究班 (2)** 座長：大島正道

2-6 インフルエンザウイルス感染初期に誘導される宿主側抵抗因子の解析に向けて  
—誘導的抵抗因子発現系の作製—・・・大島正道(国立感染症研究所 免疫部)

2-7 山本健二(国立国際医療センター研究所)

15:55-16:55 **基礎研究班 (3)** 座長：中山俊憲

2-8 ザイモザン誘発性肺炎におけるミエロペルオキシダーゼ欠損の影響  
・・・荒谷康昭(横浜市立大学 国際総合科学研究科)

2-9 ARDS 病態モデルを用いた病理学的解析・・・永田典代(国立感染症研究所 感染病理部)

2-10 肺胞マクロファージの機能制御と GM-CSF・・・赤川清子(北里大学北里生命科学研究所)

2-11 炎症の誘導における CD69 分子の関与と免疫炎症細胞浸潤のイメージング  
・・・中山俊憲(千葉大学大学院医学研究院)・長谷川明洋(山口大学大学院医学系研究科)

16:55-17:00 P Oの先生方より

まとめ、今後の方針・・・鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)

閉会の辞・・・研究代表者 河内正治

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業  
インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS 病態の解析と治療法の開発に関する  
研究班 (H19-新興-一般-005)

2008 (H20) 年度 第 2 回 班会議 プログラム

日時: 2009 年 1 月 17 日(土) 10:00-16:15 (予定)

会場: 国立感染症研究所 共用第一会議室

10:00-10:10 開会にあたって

国立感染症研究所企画調整主幹 藤井 紀男 先生 (研究評価)  
研究代表者 河内正治 (国立国際医療センター)

10:10-10:25

0-1 Overview・・・河内正治(国立国際医療センター)

10:25-11:25 第一部 臨床研究班 座長: 布井博幸

1-1 NHP-ハノイにおけるインフルエンザ (H5N1) 症例 H5N1-ARDS(FARDS)についての  
検討

・・・河内正治<sup>1,2</sup>、布井博幸<sup>4</sup>、鈴木和男<sup>2,3</sup>、San Luong Thi<sup>5</sup>、Liem Nguyen Thanh<sup>5</sup>

<sup>1</sup>国立国際医療センター、<sup>2</sup>国立感染症研究所、<sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究院、<sup>4</sup>宮崎大学医学部、  
<sup>5</sup>National Hospital of Pediatrics, Hanoi, Vietnam)

1-2 インフルエンザ感染で何がおこっているのか?

・・・布井博幸(宮崎大学小児科)

1-3 アジスロマイシン持続投与による人工呼吸器関連肺炎発症予防効果についての検討

・・・本間 栄/菊池 直 (東邦大学大森医療センター呼吸器内科)

11:25-12:25 第二部 基礎研究班 (1) 座長: 長尾朋和

2-1 インフルエンザ感染誘導による劇症型 ARDS モデルマウスの作製とその発症機構の解  
析

・・・長尾朋和<sup>1,2</sup>、O土橋英紀<sup>1,2</sup>、山本紀一<sup>2</sup>、中島典子<sup>3</sup>、佐藤由子<sup>3</sup>、荒谷康昭<sup>4</sup>、鄒軍<sup>5,1,2</sup>、戸  
高玲子<sup>2</sup>、大島正道<sup>2</sup>、志賀由佳<sup>1,5</sup>、佐多徹太郎<sup>3</sup>、小林一夫<sup>2</sup>、河内正治<sup>5</sup>、中山俊憲<sup>6</sup>、鈴木和男<sup>1,2</sup>  
(千葉大院医<sup>6</sup>免疫発生学・<sup>1</sup>炎症制御学、国立感染症研<sup>2</sup>免疫部、<sup>3</sup>感染病理部、<sup>4</sup>横浜市大・国際総  
合、<sup>5</sup>国立国際医療センター 麻酔科)

2-2 Ventilator-induced lung injury (VILI)モデルマウスにおけるサイトカイン、  
ケモカインの関与についての研究

・・・前原康宏<sup>1</sup>、鄒軍<sup>1,3</sup>、河内正治<sup>1</sup>、戸高玲子<sup>2</sup>、大島正道<sup>2</sup>、志賀由佳<sup>1</sup>、長尾朋和<sup>3</sup>、鈴木和男<sup>3</sup>  
(国立国際医療センター 麻酔科<sup>1</sup>、国立感染症研究所 免疫部<sup>2</sup>、千葉大学大学院医学研究院 炎症制  
御学<sup>3</sup>)



- 2-2-2 VILIによる劇症型ARDS-DADモデルマウスの作製とその発症機構の解析  
・・・ 鄒軍<sup>1,2</sup>、志賀由佳<sup>1,2</sup>、長尾朋和<sup>1,2</sup>、前原康宏<sup>2</sup>、川上和義<sup>3</sup>、河内正治<sup>2</sup>、中山俊憲<sup>4</sup>、鈴木和男<sup>1,2</sup> (千葉大院医<sup>4</sup>免疫発生学・<sup>1</sup>炎症制御学、<sup>2</sup>国立国際医療センター麻酔科、<sup>3</sup>東北大・院医)

12:25-13:10 休憩

13:10-14:30 基礎研究班 (2) 座長：川上和義

- 2-3 FARDS マウスモデルの作成とその発症病態の解析  
・・・ 川上和義<sup>1)</sup>、青柳哲史<sup>2)</sup>、山本夏男<sup>2)</sup>、賀来満夫<sup>2)</sup> (<sup>1)</sup> 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻感染分子病態解析学分野、<sup>2)</sup> 東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野)
- 2-4 インフルエンザウイルス肺炎・ARDSにおける酸化ストレスバイオマーカー  
・・・ 岡本竜哉、赤池孝章 (熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野)
- 2-5 ARDS 病態モデルを用いた病理学的解析  
・・・ 永田典代 (国立感染症研究所 感染病理部)
- 2-6 ヒストン脱アセチル化酵素阻害による TNF-alpha 依存性腎障害の抑制  
・・・ 丸茂丈史<sup>1</sup>、菱川慶一<sup>1</sup>、吉川真弘<sup>1</sup>、平橋淳一<sup>1</sup>、河内正治<sup>2</sup>、藤田敏郎<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup> 東京大学腎臓内分泌内科 腎臓再生医療講座、<sup>2</sup> 国立国際医療センター手術部)

14:30-15:50 基礎研究班 (3) 座長：荒谷康昭

- 2-7 誘導的遺伝子発現システムによる宿主抗ウイルス遺伝子の発現解析に向けて  
・・・ 大島正道、戸高玲子 (国立感染症研究所 免疫部)
- 2-8 劇症型ARDSの量子ドットによるmicroRNA治療に向けて  
・・・ 山本健二 (国立国際医療センター/国際臨床研究センター・センター長)
- 2-9 炎症の誘導におけるCD69分子の関与と免疫炎症細胞浸潤のバイオイメージング  
・・・ 中山俊憲 (千葉大学大学院医学研究院)、長谷川明洋 (山口大学大学院医学系研究科)
- 2-10 ミエロペルオキシダーゼ欠損によるザイモザン誘発性肺炎の重篤化  
・・・ 荒谷康昭、梅木 佑、鈴木和男\* (横浜市立大学大学院国際総合科学研究科、\* 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学)

15:50-16:00 まとめ・・・ 小川道雄 (熊本労災病院)

16:00-16:15 今後の方針・・・ 鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)  
閉会の辞・・・ 研究代表者 河内正治 (国立国際医療センター)



## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuka Osaki, Yasuhiro Maehara, Atsuko Matsuya, Masaki Sato, Akiyoshi Hoshino, Kenji Yamamoto, Tomokazu Nagao, Kazuo Suzuki, Shoji Kawachi.	Analysis of cytokines in bronchoalveolar lavage fluid from patients with ARDS: Increase in IL-6, G-CSF, MCP-1, and MIP-1 $\beta$ .	J Jap Soc Intensive Care Med	-	投稿中	
Mariko Baba, Yasuhiro Maehara, Atsuko Matsuya, Tomokazu Nagao, Kazuo Suzuki, Shoji Kawachi.	Levels of seventeen different cytokines in bronchoalveolar lavage fluid samples from two patients with connective tissue diseases and acute respiratory distress syndrome.	Crit Care Med	-	投稿中	
Shoji Kawachi, San Luong Thi, Mika Shigematsu, Hiroyuki Furuya, Thuy Phung Thi Bich, Phuc Phan Huu, Hiroyuki Nunoi, Liem Nguyen Thanh, Kazuo Suzuki.	Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome (FARDS) followed by H5N1 influenza infection in Vietnamese children.	Lancet	-	投稿中	
Hidenori Yasuda, Nobuaki Yoshizawa, Mikio Kimura, Mika Shigematsu, Shoji Kawachi, Masamichi Oshima, Kenji Yamamoto, Kazuo Suzuki.	Preparedness for the Spread of Influenza: Prohibition of Traffic, School Closure, and Vaccination of Children in the Commuter Towns of Tokyo.	J Urban Health	85	619-635	2008
Nguyen Thanh Liem, Teruaki Oka, Late Le Phuc Phat, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Yuko Sato, Noriko Nakajima, Harutaka Katano, Toshio Kumasaka, Shoji Kawachi, Takeji Matsushita, Tetsutaro Sata, Koichiro Kudo, Kazuo Suzuki.	The characterization for H5N1-infected cells in lung tissue sections of a fatal case in Vietnam.	Jpn J Infect Dis	61	157-160	2008
鈴木和男, 河内正治	『はじめに』-特集「ARDSとインフルエンザ (H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	813-814	2008
河内正治	『インフルエンザ (H5N1) によるARDSの病態と治療』-特集「ARDSとインフルエンザ (H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	815-816	2008
河内正治	とりインフルエンザとベトナム	医療	61(12)	831-832	2007
布井博幸	『ヒト (H1, H3) と鳥 (H5N1) インフルエンザウイルスによる重症感染症の病態と発症機序の違い』-特集「ARDSとインフルエンザ (H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	832-833	2008
Sekiya K, Hojo T, Yamada H, Toyama K, Ryo H, Kimura K, Taniguchi M, Homma S	Pneumoperitoneum recurring concomitantly with asthmatic exacerbation.	Intern Med	47	47-49	2008

Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S	Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis.	Jap J Inf Dis	61	450-453	2008
杉野圭史、本間 栄	『インフルエンザウイルス感染後にARDSを合併した重症肺炎の病態と治療』-特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	820-825	2008
杉野圭史、後町杏子、山崎陽子、鎌木教平、岩田基秀、石田文昭、宮崎泰斗、佐藤大輔、阪口真之、佐野 剛、草野英美子、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、菊池 直、吉原克則、本間 栄	ARDSを合併した市中肺炎患者の臨床的検討	第12回Acute Lung Injury研究会		30-32	2008
本間 栄	特発性間質性肺炎の診断と最新治療	東邦医学会雑誌		330-336	2008
本間 栄	あんしん診療室 インフルエンザ	あんしんLife	427	26-27	2008
Richard A. Watts, David G.I. Scott, David R.W. Jayne, Toshiko Ito-Ihara, Eri Muso, Fujimoto S, Harabuchi Y, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto.	Renal Vasculitis in Japan and UK – are there differences in epidemiology?	Neprol. Dialysis Transplant.	23(12)	3928-3931	2008
Shigeto Kobayashi, Akihiko Ito, Daisuke Okuzaki, Hiroaki Onda, Norikazu Yabuta, Ippei Nagamori, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto and Hiroshi Nojima.	Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients.	DNA Research	15(4)	253-265	2008
Akiyoshi Hoshino, Tomokazu Nagao, Noriko Nagi-Miura, Naohito Ohno, Masato Yasuhara, Kenji Yamamoto, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki.	MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner.	J. Autoimmunity	31	79-89	2008
Yasuda H, Yoshizawa N, Kimura M, Shigematsu M, Matsumoto M, Kawachi S, Oshima M, Yamamoto K, Suzuki K.	Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo.	J Urban Health	85(4)	619-635	2008

Nguyen Thanh Liem, Noriko Nakajima, Late Le Phuc Phat, Yuko Sato, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Harutaka Katano, Toshio Kumasaka, Teruaki Oka, Shoji Kawachi, Takeji Matsushita, Tetsutaro Sata, Koichiro Kudo and Kazuo Suzuki.	H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam.	Jpn. J. of Infectious Dis	61	157-160	2008
Xiao G, Miyazato A, Inden K, Nakamura K, Shiratori K, Nakagawa K, Miyazawa T, Suzuki K, Kaku M, Kawakami K.	Cryptococcus neoformans inhibits nitric oxide synthesis caused by CpG-oligodeoxynucleotide-stimulated macrophages in a fashion independent of capsular polysaccharides.	Microbiol Immunol.	52	171-179	2008
Nakamura K, Miyazato A, Xiao G, Hatta M, Inden K, Aoyagi T, Shiratori K, Takeda K, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, Suzuki K, Fujita J, Kaku M, Kawakami K.	Deoxynucleic acids from Cryptococcus neoformans activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway.	J Immunol.	15	4067-1074	2008
鈴木和男	ANCA関連血管炎モデルマウスの新知見	脈管		in press	2008
鈴木和男	人工ガンマグロブリン製剤の開発の現状	ファルマシア		in press	2008
鈴木和男	感染症を抑え込め：大規模予測モデル「感染症の脅威：パンデミックへの備えは万全か」	日経サイエンス別冊	163	38-46	2008
鈴木和男	シミュレーションによる感染症の対策支援「感染症の脅威：パンデミックへの備えは万全か」	日経サイエンス別冊	163	8-46	2008
鈴木和男	『インフルエンザによる呼吸器不全に關与するPeroxidaseファミリー』-特集「ARDSとインフルエンザ-呼吸器不全の病態と発症機構-」-	医学のあゆみ	224(11)		2008
安田英典、鈴木和男	『インフルエンザの拡大シミュレーション』-特集「ARDSとインフルエンザ-呼吸器不全の病態と発症機構-」-	医学のあゆみ	225(11)		2008
鈴木和男	「好中球機能研究の最前線-新たな展開-」総論（インフルエンザを含む）	細胞	2月号		2008
長尾朋和 鈴木和男	「好中球機能研究の最前線-新たな展開-」好中球機能異常による血管炎・腎炎	細胞	2月号		2008
長尾朋和 鈴木和男	ANCAをめぐる基礎的研究の進歩	呼吸器科	14	348-354	2008
Motohashi, S., and Nakayama, T	Clinical applications of natural killer T cell-based immunotherapy for cancer.	Cancer Sci	99	638-645	2008

Yamashita, M., Kuwahara, M., Suzuki, A., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Motohashi, S., Iwama, A., and Nakayama, T.	Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene.	J. Exp. Med	205	1109-1120	2008
Ito, H., Ando, K., Ishikawa, T., Nakayama, T., Taniguchi, M., Saito, K., Imawari, M., Moriwaki, H., Yokochi, T., Kakumu, S., and Seishima, M.	Role of V $\alpha$ 14+ NKT cells in the development of hepatitis B virus specific CTL: Activation of V $\alpha$ 14+ NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance.	Int. Immunol	20	869-879	2008
Nakayama, T., and Yamashita, M.	Initiation and maintenance of Th2 cell identity. Truncated title: Regulation of Th2 responses.	Curr. Opin. Immunol	20	265-271	2008
Ito, T., Hasegawa, A., Hosokawa, H., Yamashita, M., Motohashi, S., Naka, T., Okamoto, Y., Fujita, Y., Ishii, Y., Taniguchi, M., Yano, I., and Nakayama, T.	Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan/lipomannan from Mycobacterium bovis BCG Tokyo-172.	Int. Immunol	20	849-860	2008
Suto, A., Kashiwakuma, D., Kagami, S., Hirose, K., Watanabe, N., Yokote, K., Saito, Y., Nakayama, T., Grusby, J. M., Iwamoto, I., and Nakajima, H.	Development and characterization of IL-21-producing CD4+ T cells.	J. Exp. Med.	205	1369-1379	2008
Hirahara, K., Yamashita, M., Iwamura, C., Shinoda, K., Hasegawa, A., Yoshizawa, H., Koseki, H., Gejyo, F., and Nakayama, T.	Repressor of GATA regulates TH2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness.	J. Allergy Clin. Immunol	122	512-520e11	2008
Hossain, M. B., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Watarai, H., Taniguchi, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.	Lymphoid enhancer factor interacts with GATA-3 and controls its function in T helper type 2 cells.	Immunology	125	377-386	2008
Kawamura, T., Murakami, K., Bujo, H., Unoki, H., Jiang, M., Nakayama, T., and Saito, Y.	Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2.	Exp. Biol. Med	233	1213-1221	2008
Shinnakasu, R., Yamashita, M., Kuwahara, M., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Motohashi, S., and Nakayama, T.	Gfi1-mediated stabilization of GATA3 protein is required for Th2 cell differentiation.	J. Biol. Chem	283	28216-28255	2008



Terashima, A., Watarai, H., Inoue, S., Sekine, E., Nakagawa, R., Hase, K., Iwamura, C., Nakajima, H., Nakayama, T., and Taniguchi, M.	A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity.	J. Exp. Med.	205	2727-2733	2008
Motohashi, S., and Nakayama, T.	Natural killer T cell-mediated immunotherapy for malignant diseases.	Frontiers in Bioscience	-	in press	2008
Motohashi, S., and Nakayama, T.	Invariant natural killer T cell-based immunotherapy for cancer.	Immunotherapy	-	in press	2008
Motohashi, S., Nagato, K., Kunii, N., Yamamoto, H., Yamasaki, K., Okita, K., Hanaoka, H., Shimizu, N., Suzuki, M., Yoshino, I., Taniguchi, M., Fujisawa, T., and Nakayama, T.	A phase I-II study of $\alpha$ -Galactosylceramide(KRN7000)-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer.	J. Immunol	-	in press	2008
Kunii, N., Horiguchi, S., Motohashi, S., Yamamoto, H., Ueno, N., Yamamoto, S., Sakurai, D., Taniguchi, M., Nakayama, T., and Okamoto, Y.	Combination therapy of in vitro expanded natural killer T cells and $\alpha$ -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells in patients with recurrent head and neck carcinoma.	Cancer Sci	-	in press	2008
長谷川明洋, 中山俊彦	『炎症性肺疾患におけるTh1/Th2バランスの異常-Th1/Th2細胞分化におけるToll様レセプターの役割』-特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	840-844	2008
Hoshino A, Hanada S, Manabe N, Nakayama T, Yamamoto K	Immune Response Induced by Fluorescent Nanocrystal Quantum Dots in vitro and in vivo.	IEEE Transactions on NanoBioscience	-	in press	2008
Yamamoto S, Manabe N, Yamamoto K	High-Definition Slit Lamp Video Camera System.Ophthalmic Surgery	Lasers & Imaging	-	in press	2008
Yamamoto M, Futamura Y, Fujioka K, Yamamoto K	Novel production method for plant polyphenol from livestock excrement using subcritical water.	International Journal of Chemical Engineering	-	in press	2008
Fujioka K, Hiruoka M, Sato K, Manabe N, Miyasaka R, Hanada S, Hoshino A, Tilley RD, Manome Y, Hirakuri K, Yamamoto K.	Luminescent passive-oxidized silicon quantum dots as biological staining labels and their cytotoxicity effects at high concentration.	Nanotechnology 2008	Oct 15;19(41)	415102	2008
川上和義	『ALI/ARDSと自然免疫リンパ球』-特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	845-849	2008

Mohammad Hasan Zaki, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Sabrina Islam, Shahzada Khan, Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike.	Cytoprotective function of heme oxygenase-1 induced by a nitrated cyclic nucleotide formed during murine salmonellosis.	J Immunol	-	in press	2009
Yu Ishima, Takaaki Akaike, Ulrich Kragh-Hansen, Shuichi Hiroshima, Tomohiro Sawa, Ayaka Suenaga, Toru Maruyama, Toshiya Kai, Masaki Otagiri.	S-nitrosylated human serum albumin-mediated cytoprotective activity is enhanced by fatty acid binding.	J Biol Chem	283	34966-34975	2008
Yohei Saito, Hirobumi Taguchi, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Eriko Kida, Chizuko Kabuto, Takaaki Akaike, Hirokazu Arimoto.	8-Nitroguanosines as chemical probes of the protein S-guanylation.	Chem Commun	-	5984-5986	2008
Mohammad Samuel Alam, Mohammad Hasan Zaki, Tomohiro Sawa, Sabrina Islam, Ahmed Khandaker Ahtesham, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Takaaki Akaike.	Nitric oxide produced in Peyer's patches exhibits antiapoptotic activity contributing to an antimicrobial effect in murine salmonellosis.	Microbiol Immunol	52	197-208	2008
Kazuyoshi Kaneko, Teruo Akuta, Tomohiro Sawa, Ha Won Kim, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Hitoshi Nakayama, Hajime Ohigashi, Akira Murakami, Takaaki Akaike.	Mutagenicity of 8-nitroguanosine, a product of nitrative nucleoside modification by reactive nitrogen oxides, in mammalian cells.	Cancer Lett	262	239-247	2008
岡本竜哉、澤智裕、藤井重元、赤池孝章	活性酸素・NOによる感染防御シグナルの新展開-Antimicrobial signaling mediated by reactive oxygen species and NO.	細胞	41	51-55	2009
赤池孝章、岡本竜哉、Mohammad Hasan Zaki、藤井重元、澤智裕	NOによる細胞内感染防御の新しい展開-New paradigm of host defense against intracellular pathogens by nitric oxide.	Jpn J Leprosy	78	41-47	2009
岡本竜哉、赤池孝章	『肺の感染症病態におけるニトロ化ストレスとそのバイオマーカー』-特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」-	医学のあゆみ	224	851-856	2008
澤智裕、赤池孝章	活性酸素を消去する物質8-ニトロcGMP.	検査と技術	36	678-679	2008
岡本竜哉、藤井重元、澤智裕、赤池孝章	感染病態におけるNO・活性酸素のシグナル伝達機能:酸化ストレスとその適応応答の分子メカニズム.	Allergy From the Nose to the Lung	6	12-17	2008

Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T.	Mouse-Passaged Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Leads to Lethal Pulmonary Edema and Diffuse Alveolar Damage in Adult but Not Young Mice.	Am J Pathol	172	1625-1637	2008
Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Taguchi F.	Co-infection of respiratory bacterium with severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice.	Microbiol Immunol	52	118-127	2008
永田典代、佐多徹太郎	SARS患者におけるARDSの病態とモデル動物の解析－特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」－	医学のあゆみ	224(11)	838-839	2008
荒谷康昭	『好中球機能異常による呼吸器不全-ミエロペルオキシダーゼ欠損を中心に-』-特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」-	医学のあゆみ	224(11)	861-862	2008
荒谷康昭	真菌・細菌感染防御の鍵：好中球 Myeloperoxidase	細胞	2月号	56-59	2009

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河内正治	吸入麻酔薬	天羽敬祐監修	麻酔科学レビュー2009	総合医学社	東京	2009	57-62 11
河内正治	クリティカルな状態にある患者の栄養療法	丸山道生監修	ナースが取り組む栄養療法	アンファミエ	東京	2008	86-91 part2-8
河内正治	吸入麻酔薬	天羽敬祐監修	麻酔科学レビュー2008	総合医学社	東京	2008	57-62 11
本間 栄	新しい診断と治療のABC 特発性肺線維症	泉 孝英編	呼吸機能	最新医学社	大阪	2008	61-70
坂本 晋、本間 栄	検査と技術 これから広がる生理検査・新たにはじまる生理検査	安倍信行、竹中 克、永江 学、信岡祐彦編	今後の生理検査に望むこと：呼吸凝集検査	医学書院	東京	2008	1164-1166
鈴木和男	インフルエンザ感染と免疫応答免疫学事典	桂監修	インフルエンザ感染と免疫応答免疫学事典	朝倉書店	東京		in press