

劇症呼吸促迫症候群を呈するインフルエンザ感染症対策への考案

研究分担者:布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達学講座 小児科学分野 教授

研究協力者 河内正治：国立国際医療センター

原田雅子、山田 愛、今村秀明、水上智之 宮崎大学小児科

坂元昭裕、柳 重久、松元信弘、中里雅光 宮崎大学第3内科

松岡博史、谷口正彦、恒吉勇男 宮崎大学集中治療部

研究要旨 三年間のハノイ国立小児病院での調査研究から、H5N1 インフルエンザ感染では約1週間の高熱期をへて、急速に劇症呼吸促迫症候群(Fulminant Acute Respiratory Syndrome: FARDS)を呈することを明らかになった(1)。一方、日本における季節性H1N1インフルエンザ感染による脳症の調査研究では、アポトーシスの指標として血中 cytochrome c を定量でき、高サイトカイン血症による臓器障害がアポトーシスの過程を経て起こっていると提案してきた(2)。これらの経験から、H5N1 インフルエンザ感染を含む重症の ARDS 症例で、血中 cytochrome c が低値の場合があり、全身臓器不全を反映しているものの、肺局所の重症度を反映するものではないことを報告した(3)。今回、ハノイおよび日本の新型インフルエンザ(H1N1pdm)感染症による重症ARDS合併例でも血中 cytochrome c 測定は弱陽性で、多臓器不全を伴わず、肺に激しい臓器障害が留まっていると考えられた。日本の症例では経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support:PCPS) で救命でき、肺の予後もよいことを報告した。結論：インフルエンザ感染による重篤な ARDS 症例では早期診断と抗ウイルス剤投与など早急に重症化を予防すると同時に、血中 cytochrome c 測定で肺障害に留まるような FARDS 症例では PCPS による治療が有効であり、FARDS 症例が多数発生した場合の対策として PCPS ネットワークの整備が必要になるのではないかと考えている。

A. 研究目的

季節性 H1N1 インフルエンザ脳症では発熱後1-3日の間に急速な意識障害を来すことが知られており、血中や脳脊髄液ではウイルスが検出できないこと、我々の研究から血中 cytochrome c が高値を示すことから、インフルエンザ感染による脳症は高

サイトカイン血症による臓器障害が早期免疫機構の一つとしてのアポトーシスの過程を経て起こっているのではないかと提案してきた(2)。

一方、H5N1 インフルエンザ感染症は、発熱後約1週間で入院され、短時間で重症の急性呼吸障害 (ARDS:急性呼吸窮迫症候群)

を誘発し、1-2週間で死に至っている。このことから、H5N1 インフルエンザ感染では後期免疫反応の異常で、一方インフルエンザ脳症は、初期免疫反応の異常が関係しているのではないかと考えている。

H5N1 インフルエンザウイルス側の持つ病原性に関して HA, PB2, PB1-F2, NS1 の点突然変異などが報告されている。今後種々の病態にウイルス側または生体側のどの遺伝子が担うのか明らかになれば、基礎的な意味での初期治療の対策もたてられるのではないかと期待される。

また病理学的には H5N1 インフルエンザウイルス感染患者の剖検組織所見から、肺胞 II 型細胞に感染し、II 型細胞から I 型肺胞細胞への分化増殖が阻害されている(4)と考えられた。その他、共同研究者の川上らはマウスでの FARDS モデルを LPS と α -galactosylceramide 刺激で作製出来る事を明らかにし、Gr-1 陽性 (NKT) 細胞が刺激され、TNF- α が産生される事が重要である事を証明している(5)。

一方、日本での臨床現場の対策を考えると、H1N1pdm インフルエンザによる ARDS 症例等の経験を踏まえ、早期診断と抗ウイルス剤投与など病初期の早急な対応で重症化を予防すると同時に PCPS ネットワークの整備が必要ではないかと、この研究を通じて痛感しているので、症例を報告する。

B. 研究方法

国立ハノイ小児病院の倫理指針に従い採取された血清および喀痰検体について、cytochrome c 測定およびサイトカインを含めた検査を行った(3)。国内での H1N1pdm インフルエンザによる ARDS に

関しても院内倫理指針に基づいて、患者または家族の同意のもと検査を行った。

C. 研究結果

三年間のハノイ国立小児病院での 50 例の ARDS 患者調査研究から、H5N1 インフルエンザ感染では約 1 週間の高熱期をへて、急速に劇症呼吸促迫症候群(Fulminant Acute Respiratory Syndrome: FARDS)を呈することが明らかになった(1)。

また、ARDS を呈したハノイ国立小児病院での患者血中 cytochrome c の低値、中等度上昇、高度上昇した患者群で血中 cytochrome c は高値の患者に従って死亡率が高い傾向(各々 29%:20%:45%)があった。ARDS 患者喀痰中の cytochrome c 測定では ARDS の重症度をあまり反映していなかった。血中 cytochrome c 測定は全身の臓器不全を反映していると考えられるが、ARDS という肺局所の重症度の予測因子になるとは言えなかった(3)。

今回、ハノイで経験した H1N1pdm による ARDS 症例の経過を図 1 に示した。さらに、日本で新型インフルエンザ(H1N1pdm)感染症で ARDS を合併した 7 歳と 38 歳の重症例を経験し、その患者の経過を図 2、3 に示した。いずれも、インフルエンザ迅速キットでは陰性であったが、PCR による H1N1pdm 新型インフルエンザ感染が確認され、肺保護換気療法 (High PEEP, Low TV:6ml/Kg) とそれぞれ第 1 病日、第 5 病日リレンザかとタミフルが投与されている。KL-6, SP-D の上昇がかなり遅れている。

D. 考案

季節性 H1N1 インフルエンザによる脳症

は高サイトカイン血漿による臓器障害がアポトーシスの過程を経て起こっているのではないかと考えている(2)。

ハノイで経験したH1N1pdmによるARDS症例については、血中cytochrome cは陽性で、喀痰中は弱陽性であり、すでに臓器不全が低酸素下で進んでいた、しかも、PCPSが準備されておらず、救命できなかった。ところが、日本で新型インフルエンザ(H1N1pdm)感染症でARDSを合併した重症例では、血中cytochrome cは陰性ないし弱陽性であり、PCPSで救命できている。

今回のH1N1pdmによる重症ARDSでは1次的に肺組織は障害されるものの、全身臓器不全は認められない事から、PCPSで救命できる可能性が強く、また肺機能も順調に回復しており、H5N1またはH1N1pdmインフルエンザによるFARDS症例が多数発生した場合の対策としてPCPSネットワークの整備が必要になるのではないかと考えている。

E. 結論

H5N1 インフルエンザ感染症では、急激な呼吸促進症候群(FARDS)が引き起こされる。FARDSの病態については、血中cytochrome c測定から、インフルエンザ脳症のような全身のapoptosisが誘導されているのではなく、肺局所での激しい炎症だと考えられる。肺局所の炎症自身はきわめて急速で激しいものであるが、PCPS等で救命出来、回復後も肺機能はあまり損なわれないようであるので、FARDS対策としてのPCPSネットワークを整備しておく必要が有りそうである。PCPSは人手が必要で、しかも費用がかかるため、さらにFARDSの病態にそった早期の治療法が考案されることを期待している。

参考文献

- 1) Kawachi S, et al., Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. J Infect Dis. 200(4):510-5. 2009.
- 2) Nuno H., Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. Pediatr Int. 47(2):175-9, 2005.
- 3) Shinya K. et al., Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature. 440(7083):435-6.2006.
- 4) 川上和義.ALI/ARDSと自然免疫リンパ球 医学のあゆみ,224(11),845-849,2008

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Phung TT, Phan PH, Nuno H, Nguyen LT, Suzuki K. J Infect Dis. 2009; 200(4):510-5.

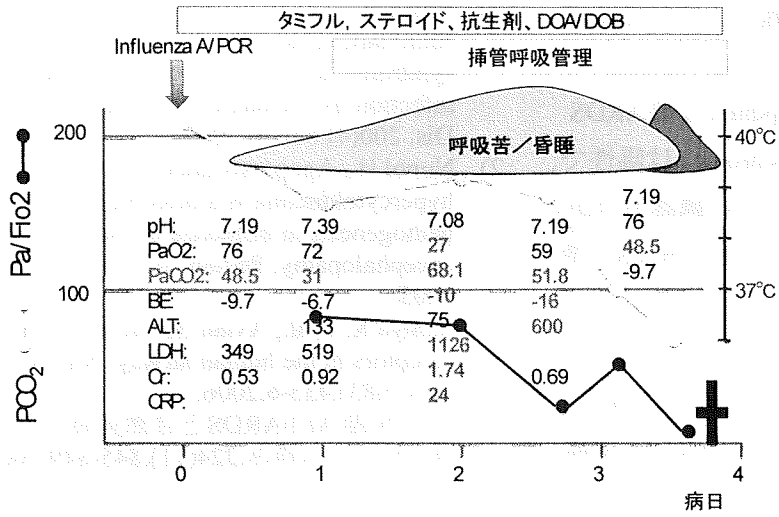
2. 学会発表

1. 原田雅子、山田 愛、今村秀明、水上智之、布井博幸、坂元昭裕、柳 重久、松元信弘、中里雅光、松岡博史、谷口正彦、恒吉勇男. 新型インフルエンザ(H1N1pdm)でARDSを合併した2症例. 第6回九州小児免疫療法フォーラム 2月13日, 2009.福岡

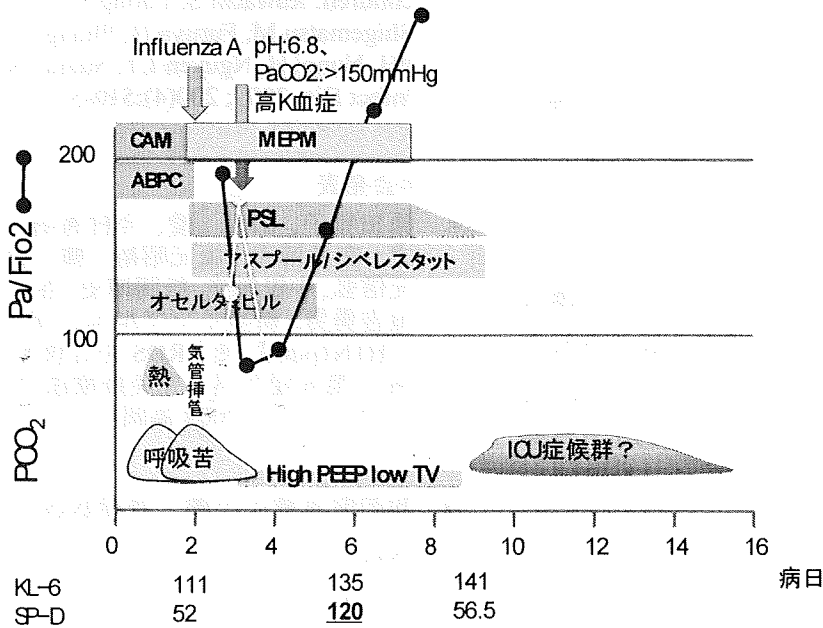
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. なし
3. その他

症例1:入院経過

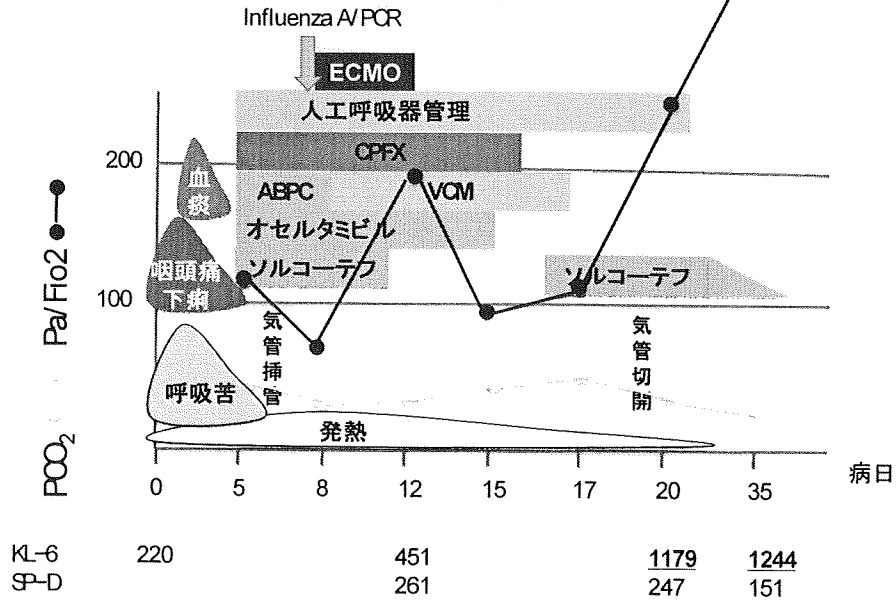


症例2:経過



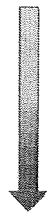
第3病日に当院に入院後、呼吸管理下に抗菌薬、枕崎ビル、プレドニゾロン、シベレスタット投与を行ったが、徐々に高CO₂血症の改善、P/F ratioも改善を認め、臨床所見も改善し、第7病日に抜管し、その後の経過も良好だった。また、経過中KL-6、SP-Dは大きく動くことはなく、SP-Dの経度高値を1回認めるのみだった。

症例3:経過



H5N1インフルエンザ対策

H5N1インフルエンザ感染



- 早期診断: 迅速キットの開発
- 抗ウイルス対策: タミフル等新薬の開発
- 合併症対策: 抗生物質
(14印環エリスロマイシン)
- 抗活性酸素対策:

劇症呼吸促迫症候群



- 全身状態把握: 血中、喀痰中cytochrome c測定
- PCPS導入の検討: ネットワークの整備

MDOS

ARDS における有用な検査法ならびに有効な治療・予防法の開発と 重症化要因の臨床的検討

研究分担者：本間 栄

研究協力者：菊池 直

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

研究要旨 ARDS における有用な検査法として、その急性期の病態把握と予後の推定に SP-D を測定する意義が示唆された。

新規治療・予防法として、ARDS 症例における PMX-DHP 使用症例では予後に有意差は認めなかったものの、循環動態、特に血圧を適正に維持するカテコラミン量を減じることができた。また低容量換気(HFOV)の使用は、酸素化の上昇、高濃度酸素投与の回避、VALI の回避等の効果があり ARDS の肺保護換気として有効な呼吸管理法であった。さらに、気管内挿管・人工呼吸器管理を施行した症例において、15 員環系マクロライド薬 (AZM) の予防投与により人工呼吸器関連肺炎(VAP)の発症率が有意に低下した。

インフルエンザウイルス感染に続発する重症 ARDS において、細菌性肺炎起炎菌の判明した症例はともに肺炎球菌+インフルエンザ菌あるいはブドウ球菌の重複感染を認めた。

A. 研究目的

ARDS における有用な検査法ならびに有効な治療・予防法の開発と重症化要因を臨床的に検討する。

B. 研究方法

(1) ARDS における有用な検査法: 肺炎および敗血症に続発した急性期 ARDS 症例を対象に、KL-6 や SP-D が急性期の臨床的意義を持ちうるか否かを確認するため、血清 KL-6/SP-D 値および肺組織における KL-6/SP-D の局在・分布を慢性安定期の特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)症例をコントロールとして比較検討した。

(2) ARDS における有効な治療・予防法の開

発: 当院救命センターに入院した ARDS 症例における PMX-DHP および低容量換気(HFOV)の有用性を検討した。さらに、細菌の quorum-sensing 機構を抑制する 14、15 員環系マクロライド薬の予防投与が人工呼吸器関連肺炎 (VAP)発症を抑制しうるかを検討した。

(3) ARDS における重症化要因: インフルエンザウイルス感染後の重症化 (ARDS) とその要因を検討した。

C. 研究結果

ARDS 群では IPF 群に比べて血清 KL-6 値は低値で、血清 SP-D 値は 64%の例で高値を

示し、特に生存例に比べ死亡例でその頻度は高い傾向があった。次に肺組織における KL-6/SP-D の局在・分布は、IPF 群と同様の局在を示していたが、SP-D 陽性細胞がやや多く分布する傾向にあった。さらに硝子膜では、KL-6 弱陽性、SP-D 陽性を示した。以上の事より、分子量や肺局所での移行性の違い、陽性細胞数の違いなどにより、急性期の病態をより反映するのは KL-6 より SP-D であることが示唆された。

- (1) ARDS 症例における PMX-DHP 使用症例では予後に有意差は認めなかったものの、循環動態、特に血圧を適正に維持するカテコラミン量を減じることができた。また HFOV の使用は、酸素化の上昇、高濃度酸素投与の回避、VALI の回避等の効果があり ARDS の肺保護換気として有効な呼吸管理法であった。さらに、気管内挿管・人工呼吸器管理を施行した症例において、15 員環系マクロライド薬 (AZM) の予防投与により VAP の発症率が有意に低下した。
- (2) インフルエンザウイルス感染に続発する重症 ARDS において、細菌性肺炎起炎菌の判明した症例はともに肺炎球菌+インフルエンザ菌あるいはブドウ球菌の重複感染を認めた。

D. 考案

ARDS における有用な検査法として今後、インフルエンザウイルス (H5N1) 感染による致命的な ARDS 症例においても KL-6 だけでなく SP-D を測定する意義が示唆された。

新規治療・予防戦略として、気管内挿管・人工呼吸器管理を施行した症例において AZM 予防投与による VAP 発症の抑制効果

を多施設共同研究(RCT)で実証する。

重症化要因としてインフルエンザウイルス感染後の重症 ARDS 症例における全身また局所でのサイトカイン・Bio-Marker の測定および抗サイトカイン療法の開発をめざす。

E. 結論

以上の結果をふまえ、今後、ARDS 症例における予後の改善を目的とした新規治療法に関するガイドラインを作成する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sekiya K, Sakai T, Homma S, Tojima H: Pulmonary tuberculosis accompanied by transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage. Intern Med 46: 1795-1798, 2007.
- (2) Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S, Yoshimura K: Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. Med Mycol 45: 273-278, 2007.
- (3) 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.
- (4) 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. 医学のあゆみ 224: 820-825,2008.
- (5) 杉野圭史、後町杏子、山崎陽子、鏑木教平、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.
- (6) 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.

- (7) Sugino K, Kobayashi M, Iwata M, Gocho K, Kaburaki K, Muramatsu Y, Ishida F, Miyazaki T, Sato D, Sakaguchi M, Sano G, Kusano E, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Takagi K, Homma S: Successful treatment with pneumonectomy for pulmonary mycobacterium abscessus infection. Intern Med, 48:459-63, 2009.
- (8) Sugino K, Kobayashi M, Sato D, Sakaguchi M, Sano G, Kusano E, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Marked improvement after long-term sildenafil therapy for secondary pulmonary arterial hypertension: A report of two cases. 東邦医会誌, 56:227-233, 2009.
- (9) Sekiya K, Sugino K, Hojo T, Ishida H, Sano G, Isobe K, Kimura K, Taniguchi M, Akiyama K, Homma S: Clinical evaluation of severe asthma attacks requiring tracheal intubation and mechanical ventilation. Allergol Int 58: 289-294, 2009.
- (10) Sugino K, Gocho K, Ota H, Kobayashi M, Sano G, Isobe K, Takai Y, Shibuya K, Izumi H, Kuraishi Y, Shibuya K, Homma S: Miliary tuberculosis associated with chronic neutrophilic leukemia. Intern Med, 48:1283-1287, 2009.
- (11) Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K: Cyclosporin A treatment in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med, 49:109-115, 2010.
- (12) Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. Respirology, 15:88-92, 2010.
- 2.学会発表
- 後町杏子、杉野圭史、佐野 剛、草野英美子、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄: ARDS を合併した市中肺炎患者の臨床的検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2008.6月.
 - K Sugino, C Hasegawa, G Sano, M Iwata, T Ito, T Arita, K Gocho, K Kaburaki, S Yamakoshi, F Ishida, T Miyazaki, D Sato, S Sakaguchi, E Kusano, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai, K Shibuya, K Takagi, S Homma: Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis associated with sequelae of pulmonary tuberculosis. The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology Tokyo, Japan, 2009.5.
 - K. Suzuki, K. Tomizawa, T. Nagao, S. Kobayashi, E. Muso, W. Yumura, T. Sasaki, O. Hotta, Y. Harabuchi, S. Homma, Y. Yamanishi, M Nishii, D. Jayne, N. Rasmussen, T. Nakayama, H. Hashimoto: Risk Epitopes of MPO-ANCA in Patients with MPA in Japan. 14 th International Vasculitis & ANCA Workshop, Copenhagen, Denmark, 2009.6.
 - 杉野圭史, 佐野 剛, 菊池 直、岩田基秀, 伊藤貴文、後町杏子, 鏑木教平, 山越志保, 石田文昭, 小林美奈穂, 阪口真之, 佐藤大輔, 草野英美子, 磯部和順, 高井雄二郎, 本間 栄: ARDS を合併したレジオネラ肺炎患者の臨床的検討. 第83回日本感染症学会総会, 東京, 2009.4月.
 - 杉野圭史, 佐野 剛, 阪口真之, 佐藤大輔, 磯部和順, 坂本 晋, 高井雄二郎, 館田一博, 山口恵三, 本間 栄: レジオネラ市中肺炎患者の臨床像ならびに予後の検討. 第57回日本化学療法学会総会, 東京, 2009.6月.
 - 秦 美暢、草野英美子, 阪口真之, 笹本修一, 田巻一義, 高橋祥司, 佐藤史朋, 鏑木教平, 菊池 直, 杉野圭史, 坂本 晋, 磯部和順, 本間 栄, 中山晴雄, 渋谷和俊, 高木啓吾: 術中の高濃度酸素暴露回避と低侵襲に留意しながらも術後急性増悪を生じた1例. 第79回間質性肺疾患研究会, 東京, 2009.6月.
 - 菊池 直、館田一博、山口恵三、阪口真之、佐野 剛、草野英美子、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄: AZM 持続投与による VAP 発症予防効果についての検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.6月.
 - 磯部和順、秦 美暢、阪口真之、鏑木教平、佐野 剛、杉野圭史、坂本 晋、高井雄二郎、渋谷和俊、高木啓吾、本間 栄: UIP 合併肺癌における治療後急性増悪の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009.6月.
 - 山越志保, 草野英美子, 岩田基秀, 阪口真之, 伊藤貴文, 鏑木教平, 後町杏子, 石田文昭, 佐藤大輔, 佐野 剛、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄, 伊藤金次, 石川壽晴, 植草利公, 黒崎敦子: 画像所見と解離を認めた急速進行型の間質

- 性肺炎の一部検例. 第 185 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2009.7 月.
10. 杉野圭史, 山越志保, 伊藤貴文, 和田知博, 楠木教平, 後町杏子, 太田宏樹, 岩田基秀, 石田文昭, 村松陽子, 佐藤大輔, 阪口真之, 佐藤敬太, 佐野 剛, 磯部和順, 坂本 晋, 高井雄二郎, 渋谷和俊, 植草利公, 本間 栄: 血清 KL-6 および SP-D が異常高値を示した間質性肺炎の臨床病理学的検討. 第 80 回間質性肺疾患研究会, 東京, 2009.11 月.

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

インフルエンザ誘導の急性肺障害機構の解析

研究分担者：鈴木和男 千葉大学大学院医学研究院 特任教授

研究協力者：長尾朋和 千葉大学大学院医学研究院 特任教員

協力者：

国立感染研・免疫部：小林和夫、山本紀一、大島正道、戸高玲子

国立感染研・感染病理部：佐多徹太郎、中島典子、佐藤由子

横浜市大・院生命：荒谷康昭

国立国際医療センター 麻酔科：河内正治、富澤一夫

千葉大院医 免疫発生学：中山俊憲、菅又龍一

宮崎大・医：布井博幸

国立小児病院（ハノイ）：Thuy T.B. Phung, San T. Luong, Liem T. Nguyen

研究要旨：高病原性トリインフルエンザ(H5N1)によって短期間で誘発される劇症型の急性呼吸障害（ARDS:急性呼吸窮迫症候群）の病態解析はほとんど進んでいない。本研究において、H5N1によって短期間で誘発される劇症型のARDS(FARDS)の病態に關与する因子を解析し、絞り込んだ。そのために、解析システムをハノイ国立小児病院に導入してかいせきし、咽頭ぬぐい液では、H5N1陽性ARDS患者のIL-6sRが、陰性ARDS患者のそれよりも有意に高く、逆にIL-8は低下していた。また、血漿では、IL-12p40およびTNFR2が、陽性患者で陰性患者のそれよりも有意に高く、逆に陰性患者で高値を示したIL-8は検出限界以下であった。さらに、血漿中のMyeloperoxidase(MPO)は、陽性患者で有意に高値を示した。これらの結果は、IL-6sRが咽頭あるいは気管で、IL-12p40とTNFR2が肺腔や血管内皮細胞で産生され、活性化好中球から分泌されたMPOとともに肺傷害と関連し、血液中に分布されたものと推定される。一方、この劇症肺炎のマウスモデルを作製し、劇症肺炎に連動したサイトカイン・ケモカインの変動をその網羅的解析から、気管支肺泡洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid: BALF）中のKC、RANTES、MCP-1、IL-6、G-CSF、IL-1 β が順番に経時的に上昇し、それと共に、BALF中には多数の好中球浸潤が観察された。MPO欠損マウスでは、サイトカイン・ケモカイン動態はほとんど差がなく、肺の傷害度は弱かった。これらの結果は、KCによる好中球の浸潤とその活性化によって、MPOがBAL中に放出されて傷害の度合いを惹起している可能性が示唆された。以上の結果を総合して、H5N1陽性ARDS患者とモデルマウスでの結果を比較すると、**IL-6、IL-12p40およびTNFR2とMPOが傷害惹起に關与して劇症型になっていると推定される。**この様に、重症化時の肺傷害機構にかかわる因子を明らかにしたことにより、患者の重症化への対応に向けた治療法の開発が可能となり、日本国内で発生するインフルエンザによる重症化症化に対応できる可能性が広がった。研究分担した課題目標は達成できた。

A. 研究目的

高病原性トリインフルエンザ(H5N1)は、ベトナムやインドネシアをはじめ、東南アジアを中心にひろがり世界の脅威になっているが、新型インフルエンザの影にかくれて、その脅威は薄らいでいる。しかし、トリインフルエンザ(H5N1)は、これまでのインフルエンザにはない病態を示し、タイをはじめとするインフルエンザ(H5N1)陽性肺炎患者で死亡した病理解剖所見から肺にはウイルスは検出できず、極度のARDSによって呼吸不全になったことが報告されている(Human Pathol, 2005)。また、ベトナムのケースでは、かなり初期段階の病態での死亡例がある(NEJM, 2005)。また、ごく最近われわれの病理解析から肺胞上皮細胞と血管内皮細胞に H5N1 ウイルスを確認している(Jpn J Infect. Dis, 2008)。その病態から、肺でのウイルス増殖が関与して、劇症型の ARDS が誘発されたことが主な死因となっていると推定される。また、死因は、多臓器不全というより呼吸障害によっていることがあきらかになっていることを我々は本プロジェクトにより解析、報告した(JID, 2009)。これらの事実は、インフルエンザ(H5N1)感染によって病初期の急速に誘導される ARDS 進行には、爆発的なサイトカインストームに続く好中球・マクロファージ浸潤による呼吸障害の進展を類推させている。

本研究では、ハノイの国立病院（国立熱帯病・感染症研究所、国立小児病院）との連携により現地を訪問し、その臨床データの取得とその因子の解析の指導とともに、PR8 株インフルエンザによって誘発される劇症型呼吸不全モデル動物での肺組織の病理学的検索と、気管支洗浄液 (BALF) 中の細胞の増加をしらべ、サイトカイン・ケモカインの網羅的解析により、経時的な動態を解析することを目的とした。

これまでに、ハノイ国立小児病院へ 11 種類のサイトカイン・ケモカインおよび肺障害マーカーなどの因子解析法の技術移転を完了し、ELISA 測定および好中球顆粒酵素で傷害活性を示す酵素の測定系を導入した。また現地で測定した肺傷害因子の分析と、臨床像との相関について解析することが可能になった。

一方、本疾患の H5N1 感染誘導による劇症型の呼吸障害の発症機構とその治療薬開発には、インフルエンザ誘導の劇症型のモデルマウスの作製が必須であるため、本研究プロジェクトの一環として、これらの呼吸障害を惹起するモデルマウスを作製、解析することを目的とした。インフルエンザ H5N1 ウイルスを使用した呼吸障害モデルの作製を検討したが、H5N1 ウイルスの使用を許諾が関係部署から得られないこともあり、PR8 株インフルエンザウイルスを使って劇症型を作製し、劇症呼吸不全を誘発する因子としてサイトカインストームとその産生の経時変化を検討した。PR8 株インフルエンザウイルス感染誘導による劇症型呼吸不全モデル動物において、肺組織の病理学的検索と、気管支洗浄液 (BALF) 中の細胞の増加をしらべ、サイトカイン・ケモカインの網羅的解析により、経時的な動態を解析することを目的とした。さらに、ハノイ国立小児病院で解析して浮上した肺傷害因子および臨床像と、動物モデルで得られた劇症誘発因子との相関について解析することにした。

この 3 年間の研究で、ハノイの国立病院（国立熱帯病・感染症研究所、国立小児病院）への訪問、その臨床データの解析に連動した重症化因子の洗い出し、そのためのサイトカイン・ケモカインおよび炎症惹起にかかわる因子の解析法をハノイ国立小児病院へ技術移転するこ

とが必須であった。すなわち、11 種類のサイトカイン・ケモカインおよび肺障害マーカの ELISA 測定および好中球顆粒酵素で傷害活性を示す酵素の測定系を導入して得られた肺傷害因子と、臨床像と劇症モデルマウスでの解析結果とを考察し、今後の治療法の開発につなげることを目的とした。

B. 研究方法

1) 劇症型 ARDS の発症機構：トリインフルエンザ H5N1 患者（ハノイ）の重症化因子の解析

(1) システムの導入、測定法をおよび解析法の指導：H5N1 感染による劇症型 ARDS(FARDS)に関わる因子を、通常の ARDS の病態と比較するため、まず、ハノイ・国立小児病院に 11 種類のサイトカインおよび肺障害マーカの ELISA 測定および好中球傷害酵素を測定するシステムの導入と測定法をおよび解析法について現地スタッフを指導した。

(2) 患者血漿および咽頭洗浄液内の 11 種類のサイトカインおよび肺障害マーカの ELISA 測定：患者血漿および咽頭洗浄液内の 11 種類のサイトカインおよび肺障害マーカの ELISA 測定および好中球傷害酵素を測定し、ハノイの国立小児病院および千葉大学医学研究院にて、トリインフルエンザウイルス(H5N1)感染者と通常の ARDS の病態とを比較・解析した。

2) PR-8 株感染マウスの重症化因子の解析

インフルエンザ PR-8 株 0.75-3.3LD₅₀ をマウスネブタール麻酔下、鼻腔から Balb/c(8 週齢、メス)に、投与・感染させ、感染 1-7 日の間の経時的な肺組織の変化、BALF 中の細胞の増加、サイトカイン産生の変化を網羅的に定量した。

(1)肺組織病変の経時的変化の観察：感染後毎日、ネブタールにて安楽殺のマウスより肺組織を摘出し、ホルマリン固定・パラフィンブロックを、HE 染色および A 型インフルエンザ抗体により肺組織でのインフルエンザの増殖を調べた。

(2) 肺組織病変の経時的変化の観察：感染後毎日、ネブタールにて安楽殺のマウスより肺組織を摘出し、ホルマリン固定・パラフィンブロックを、HE 染色および A 型インフルエンザ抗体により肺組織でのインフルエンザの増殖を調べた。BALF 中の細胞の経時的変化の観察は、感染後毎日、ネブタール麻酔下、PBS 1 mL にて BALF を採取し、サイトスピンにより細胞をスライドグラスに収集し、Dif-quick にて固定染色し、顕微鏡により細胞種の変化を観察した。

(3)BALF 中の細胞の経時的変化の観察：感染後毎日、ネブタール麻酔下、PBS 1 mL にて BALF を採取し、サイトスピンにより細胞をスライドグラスに収集し、Dif-quick にて固定染色し、顕微鏡により細胞種の変化を観察した。

(4) 血漿および BALF 中のサイトカイン・ケモカインの解析：感染後経時的に、ネブタールにて安楽殺し、心臓より採取した血漿および BALF を Triton X-100 でウイルスを不活性化し、その 15 μ L を用いて、Bio-PlexTM Assays (Bio-RAD) により、23 種類サイトカイン・ケモカイン (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, KC, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , RANTES など) を同時に測定・解析した。

C. 研究結果

3 年間にわたり、トリインフルエンザ H5N1 患者（ハノイ）の重症化因子の解析から主要因子の候補を絞り込んだ。また、インフルエンザ誘導の劇症型呼吸不全モデル動物を作製し、その肺組織の病理所見、BALF 中の細胞の増加と、網羅的なサイトカイン産生から重症化因子の候補を絞り、H5N1 患者の重症化因子の候補と比較した。

1) 劇症型 ARDS の発症機構：トリインフルエンザ H5N1 患者（ハノイ）の重症化因子の解析
病態に関与する因子の解析システムをハノ

イに導入した。咽頭ぬぐい液では、H5N1 陽性 ARDS 患者の IL-6sR が、陰性 ARDS 患者のそれよりも有意に高く、逆に IL-8 は低下していた (図 1)。また、血漿では、IL-12p40 および TNFR2 が、陽性患者で陰性患者のそれよりも有意に高く、IL-6, IL-12p70 と IL-6sR がやや高い傾向を示した (図 2)。しかし、逆に陰性患者で高値を示した IL-8 は、検出限界以下であった。さらに、血漿中の Myeloperoxidase (MPO) は、陽性患者で有意に高値を示した (図 3) が、咽頭ぬぐい液では両者に差はなかった。

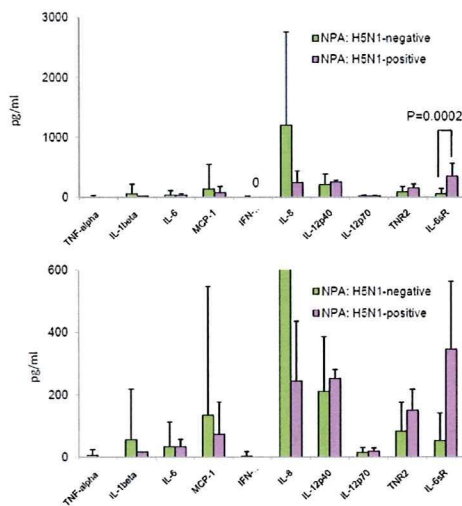


図 1. H5N1 陽性および陰性の ARDS 患者咽頭ぬぐい液中のサイトカイン・ケモカインの濃度の比較

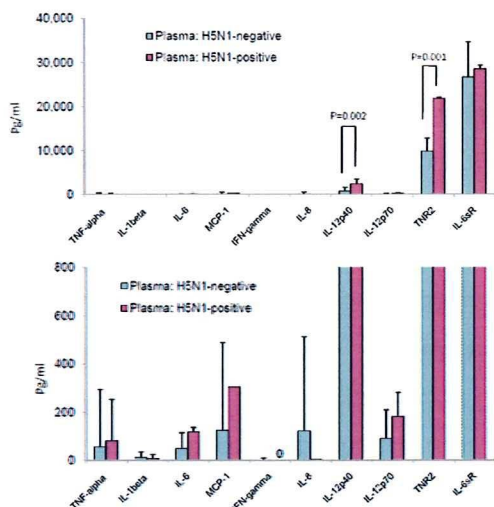


図 2. H5N1 陽性および陰性の ARDS 患者血漿中のサイトカイン・ケモカインの濃度の比較

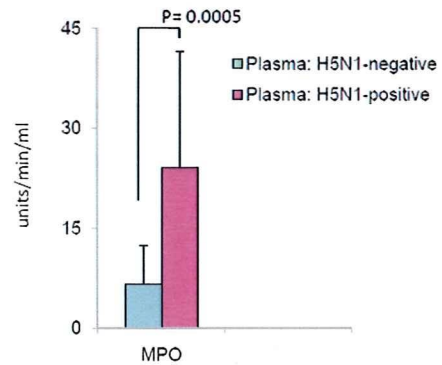


図 3. H5N1 陽性および陰性の ARDS 患者血漿中の MPO 活性の比較

2) マウスを用いた PR-8 株感染による劇症型モデルの解析

インフルエンザ PR-8 株(H1N1)投与による、劇症型呼吸不全モデル動物を作製し、その肺組織の病理所見、BALF 中の細胞の増加と網羅的なサイトカイン産生を定量した。

(1)マウスを用いた PR-8 株感染

インフルエンザ PR-8 株の感染により、IFV が 2 日後から観察された (図 4)。

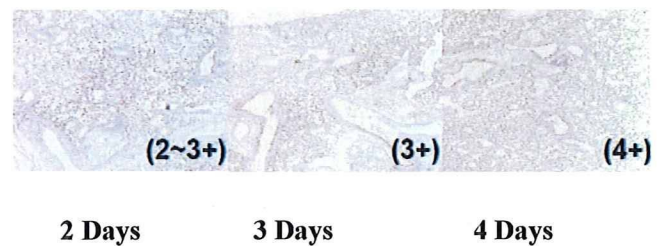


図 4. 肺組織の IFV 抗体陽性細胞

数値は、陽性度合いを示す。IFV 感染の広がり方でレベルを 4 段階に分けた。1+:局所のみ、2+:局所を中心に感染層が広がっている、3+:広く感染層が確認、4+: 全体に感染が拡大

(2) 肺組織病変の経時的変化の観察

感染後翌日より経時的に固定したマウスの肺組織のパラフィンブロックの HE 染色像の観察から、2日以後、細気管支の障害が強くなった (図5)。

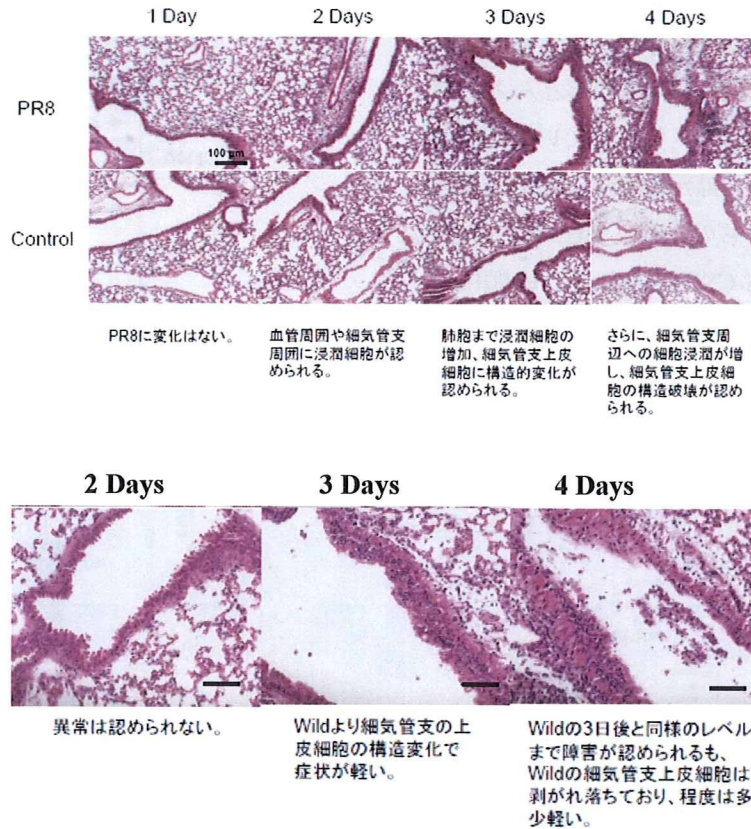


図5. 細気管支の障害の経時的進展

(3) BALF 中の細胞の経時的変化の観察

BALF 中の細胞をサイトスピンでスライドガラスに収集して Dif-quick にて固定染色し、顕微鏡により細胞種を観察したところ、好中球を主体とする浸潤細胞は3日以後から増加していた (図6)。

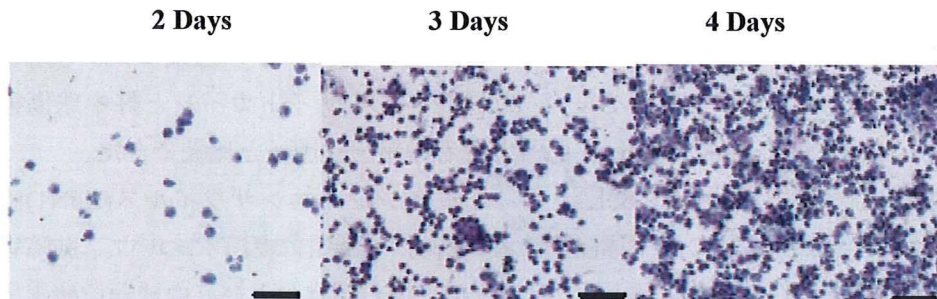


図6. BALF 中の浸潤細胞

(4) BALF および血漿中のサイトカイン・ケモカインの濃度比較

血漿およびBALFをTriton X-100でウイルスを不活性化し、Bio-Plex™ Cytokine Assays (Bio-RAD) により、23種類サイトカイン・ケモカインを定量した。その結果、ほとんどのサイトカイン・ケモカインが上昇していたが、特にBALF中に顕著な上昇が認められ、かつ経時的な上昇が際立ったものには、KC, RANTES, IL-6, MCP-1, IL-1 β , G-CSFがあり、この順に高値を示した(図7)。しかし、これらのサイトカイン・ケモカイン内G-CSF以外は、血漿中での増加は顕著ではなかった。G-CSFは、BALF中では、4日後にピークとなるのに先立ち2日後に血漿中で上昇しはじめ、レベルもBALFと同程度に高い値を示した。

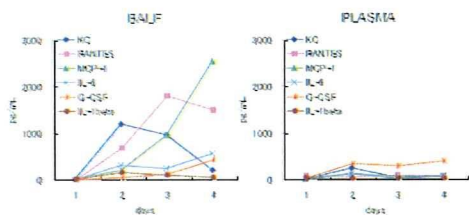


図7. BALF中および血漿中の顕著なサイトカイン、ケモカインの経時的変動

(5) BALF中のサイトカインウェーブとMPO活性

H5N1患者の劇症肺炎のマウスモデルを作製し、劇症肺炎に連動したサイトカイン変動を解析した。BALF中のサイトカイン・ケモカインの網羅的解析から、KC, RANTES, MCP-1, IL-6, G-CSF, IL-1 β が順番に経時的に上昇(図8上)し、それと共に、BALF中には多数の好中球浸潤が観察された。肺組織は、好中球を主体とする多数の浸潤細胞と細気管支破壊像が観察された。しかし、MPO欠損マウスでは、サイトカイン・ケモカイン動態はほとんど差がなくWildと有意な差が認められたのは、MIP-1 β で、肺の傷害度は弱かった。また、BALF中のMPO

活性はそれと連動して高値を示した(図8下)これらの結果は、KCによる好中球の浸潤とその活性化によって、MPOがBAL中に放出されて傷害の度合いを惹起している可能性が示唆された。

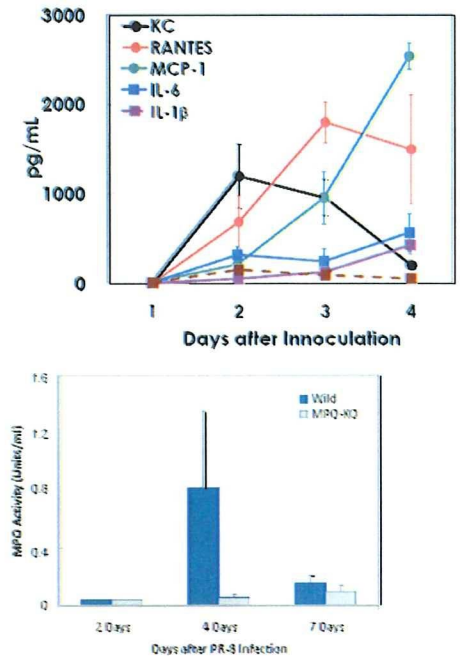


図8. BALF中のサイトカイン・ケモカインの順を追った経時変化(上)とMPO活性の経時変化(下)。

D. 考察

1)劇症型ARDSの発症機構：トリインフルエンザH5N1患者(ハノイ)の重症化因子の解析

ベトナム・ハノイの国立小児病院との共同研究により、トリインフルエンザウイルス(H5N1)の感染患者の病態と劇症化の因子について明らかにし、マウス感染モデルの解析により誘発されるサイトカインと好中球傷害酵素と患者の重症化因子と比較できた。

トリインフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の解析：重症化の因子について、肺障害マーカーのELISA測定および好中球顆粒酵素で傷害活性を示す酵素の測定系を導入し、臨床像との相関を比較検討した結果、H5N1陽性ARDS患者と劇症肺炎モデルマウスのサイトカインおよびMPOの活性の比較から、IL-6, IL-12p40およびTNFR2とMPOが傷害惹起に関与して

劇症型になっていると推定される。

2) マウスを用いた PR-8 株感染による劇症型モデルの解析

インフルエンザ PR-8 株の感染により、IFV が 2 日後から増殖像が観察され、2 日以後、細気管支の障害が強く認められた。障害と IFV 増殖が同時に進行していることが示された。

BALF 中への浸潤細胞は、好中球を主体とする浸潤細胞は 3 日以後から増加し、その前日に、好中球走化性ケモカイン KC の爆発的産生が誘導されていていることによることがうかがえる。それと平行してウイルスの増殖と組織破壊が進展していることが推定される。これらの反応に、RANTES, IL-6, MCP-1, IL-1 β , G-CSF が深く関与していることが予想される。なかでも、BAL に先行して、血液中に 2 日後より増加する G-CSF は、サイトカインストームと連動している可能性が示唆された。

マウスの解析から、BALF 中への浸潤細胞は、好中球を主体とする浸潤細胞は 3 日以後から増加し、その前日に、好中球走化性ケモカイン KC の爆発的産生が誘導されていおり、それと平行してウイルスの増殖と組織破壊が進展していることが推定された。BALF 中の KC、RANTES、MCP-1、IL-6、G-CSF、IL-1 β が順番に経時的に上昇し、それと共に、BALF 中には多数の好中球浸潤が観察された。肺組織は、好中球を主体とする多数の浸潤細胞と細気管支破壊像が観察された。しかし、MPO 欠損マウスでは、サイトカイン・ケモカイン動態はほとんど差がなく Wild と有意な差が認められたのは、MIP-1 α で、肺の傷害度は弱かった。これらの結果は、KC による好中球の浸潤とその活性化によって、MPO が BAL 中に放出されて傷害の度合いを惹起している可能性が示唆さ

れた。これらの結果から、劇症型 ARDS のモデルの構築とその病態におけるサイトカイン発現およびそれに関連した分子の発現状態を解析することができた。

以上のように、重症化の解明と治療法の開発のために、インフルエンザ感染モデルマウスを開発し、重症化時の肺傷害機構にかかわる因子を明らかにしたことにより、患者の重症化への対応に向けた治療法の開発が可能となり、日本国内で発生するインフルエンザによる重症化症化に対応できる可能性が広がった。

E. 結論

研究分担課題の 3 年間の目標は達成できた。

1) トリインフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の解析: 重症化の因子について、肺障害マーカーの ELISA 測定および好中球顆粒酵素で傷害活性を示す酵素の測定系を導入し、臨床像との相関を解析できた。

2) 劇症型ウイルス感染モデルマウスでの解析: 劇症型 ARDS(FARDS)の発症機序解明と治療法を開発するため、感染誘導の劇症型肺傷害モデルマウスを作製し、肺傷害機構にかかわる因子を明らかにした。

3) トリインフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の因子と劇症型ウイルス感染モデルマウスの因子の解析比較: 劇症型 ARDS(FARDS)の発症機序解明と治療マウス感染モデルの解析により誘発されるサイトカインと好中球傷害酵素と患者の重症化因子と比較し、H5N1 陽性 ARDS 患者と劇症肺炎モデルマウスのサイトカインおよび MPO の活性の比較から、**IL-6**、**IL-12p40** および **TNFR2** と **MPO** が傷害惹起に**関与して劇症型になっていると推定される。**

F. 研究発表

論文発表

21 年度

1. Yasuda H, **Suzuki K**. Measures against transmission of pandemic H1N1 influenza in Japan in 2009: simulation model. *Euro Surveill.* 2009;14(44): pii=19385. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19385>
2. Masumitsu Hatta, Natsuo Yamamoto, Akiko Miyazato, Kiwamu Nakamura, Ken Inden, Tetsuji Aoyagi, **Kazuo Suzuki**, Mitsuo Kaku, Kazuyoshi Kawakami. Early production of tumor necrosis factor- α by Gr-1+CD11b+ mononuclear cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; in press
3. Akihiro Hasegawa, Katsuhiko Hayashi, Hiroyuki Kishimoto, Meng Yang, Soichi Tofukuji, **Kazuo Suzuki**, Hiroshi Nakajima, Robert Hoffman, Mutsunori Shirai, Toshinori Nakayama. Color-coded real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation and focus formation in mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:461-8.
4. Miura NN, Komai M, Adachi Y, Osada N, Kameoka Y, **Suzuki K**, Ohno N. IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. *J Immunol.* 183(5):3417-24 (2009).
5. Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, Tsuboi N, Wang Y, Simon DI, Stavrakis G, Shimosawa T, Xiao L, Nagahama Y, **Suzuki K**, Fujita T, Mayadas TN. *Circulation.* 120(13):1255-65 (2009).
6. Yuka Osaki, Yasuhiro Maehara, Masaki Sato, Akiyoshi Hoshino, Kenji Yamamoto, Tomokazu Nagao, **Kazuo Suzuki**, Shoji Kawachi. Analysis of cytokines in broncho-alveolar lavage fluids of patients with ARDS: Increase of IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1 β . *JJSCM(Journal of Japanese Society of Intensive Care.* in press 2009.
7. Shoji Kawachi, San Thi Luong, Mika Shigematsu, Hiroyuki Furuya, Thuy Thi Bich Phung, Phuc Huu Phan, Hiroyuki Nunoi, Liem Thanh Nguyen, **Kazuo Suzuki**. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J. Infectious Dis.* 2009; 200: 510-515.
8. Tomoko Nozu, Mitsuko Kondo, **Kazuo Suzuki**, Jun Tamaoki, Atsushi Nagai. A Comparison of the Clinical Features of ANCA-Positive and ANCA-Negative Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients.

Respiration 2009;77:407-415.

総説 (邦文)

1. 鈴木和男 インフルエンザ感染と免疫応答免疫学事典(朝倉書店:桂監修) in press
2. 長尾朋和、鈴木和男 MPO-ANCA 関連血
3. 鈴木和男 ナノ粒子の知恵の塊-ドラッグデリバリーシステムのイメージング 技術評論社刊「光る生き物—ここまで進んだバイオイメージング技術」pp140-153、2009年11月1日刊行
4. 鈴木和男、安田英典 「わが国の新型インフルエンザの影響予測とその対策」、インフルエンザ(メディカルレビュー社)、10、143-149、(2009.4)
5. 鈴木和男 特集—感染症防御・慢性疾患の初期機構—総論「好中球の機能」「細胞」41: 48-50、2009年2月、ニューサイエンス社

20 年度

1. 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(Aug).
2. Ayako Mabuchi, Tomokazu Nagao, Osamu Koshio, Toshiyuki Ishiwata, Akihiko Yano, **Kazuo Suzuki**, Kozo Yokomuro and Antony M Wheatley. Role of F4/80+Mac-1^{high} adherent non-parenchymal liver cells in concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *Hepatology Res.* 38:1040-1049, 2008(Oct).
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

総説 (邦文)

1. 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, pp38-46, 2008年11月
2. 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, pp38-46, 2008年11月
3. 鈴木和男, 河内正治 特集「ARDSとインフルエンザ-呼吸器不全の病態と発症機構-」 「はじめに」 医学のあゆみ 225巻 11号 (2008年3月15日号)
4. 鈴木和男 特集「ARDSとインフルエンザ-呼吸器不全の病態と発症機構-」 「インフルエンザによる呼吸器不全に関する Peroxidase ファミリー」 医学のあゆみ 225巻 11号 (2008年3月15日号)
5. 安田英典, 鈴木和男 特集「ARDSとインフルエンザ-呼吸器不全の病態と発症機構-」 「インフルエンザの拡大シミュレーション」 医学のあゆみ 225巻 11号 (2008年3月15日号)

19年度

1. K. Nakamura, K. Suzuki et al. Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J. Immunol.*, in press, 2008.
2. K. Suzuki, et al. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japan population. *Microbiol.Immunol.*51: 1215-1220, 2007.
3. M. Goedken, et al. Impact of two novel mutations on the structure and function of human myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.* 282:27994-8003, 2007.
4. T. Nagao, et al. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Neprol. Dialysis Transplant.* 22: 77-87, 2007.

邦文誌、著書

1. 安田英典, 鈴木和男 「感染症伝播のシミュレーション」 生体防御医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) pp76-80, 2007
2. 鈴木和男 「好中球の機能調節」 生体防御

医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) 164-169, 2007

学会発表

21年度

【国内学会】

1. 長尾朋和, 土橋英紀, 山本紀一, 中島典子, 佐藤由子, 荒谷康昭, 鄒軍, 戸高玲子, 大島正道, 佐多徹太郎, 小林和夫, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男 インフルエンザウイルス 感染誘導による劇症型 ARDS の発症機構の解析 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日
2. 鄒軍, 長尾朋和, 志賀由佳, 前原康宏, 土橋英紀, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男 ARDS 病態モデルの肺組織傷害初期に産生する TNF- α と連動するサイトカイン・ケモカイン IL-6 と KC 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日
3. 鈴木和男 感染症初期の好中球の役割と慢性炎症疾患「平成 21 年度東京麻酔専門医会リフレッシュコース」平成 21 年 7 月 25 日(土)、26 日(日)、東京
4. 長尾朋和, 土橋英紀, 山本紀一, 中島典子, 佐藤由子, 富澤一夫, 荒谷康昭, 鄒軍, 戸高玲子, 大島正道, 佐多徹太郎, 小林和夫, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男 インフルエンザウイルス PR-8(H1N1)感染による肺傷害機構の解析 20 回日本生体防御学会学術集会、東京、2009年7月25-26日
5. 菅又龍一, 長尾朋和, 土橋英紀, 山本紀一, 富澤一夫, 中島典子, 佐藤由子, 荒谷康昭, 鄒軍, 戸高玲子, 大島正道, 佐多徹太郎, 小林和夫, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男. 劇症型インフルエンザ肺炎の発症機構に関する MPO の解析. 第 15 回 MPO 研究会、2009年11月7-8日、栃木
6. 鈴木和男 好中球研究の新たな展開. 第 15 回 MPO 研究会、2009年11月7-8日、栃木
7. 鈴木和男 トリインフルエンザ H5N1 の病態と現状. 広島小児感染症フォーラム. 10月22日、広島
8. 中島典子, 佐藤由子, 下ノ原望, 片野晴隆, 熊坂俊夫, Nguyen Thanh Liem, 河内正治, 鈴木和男, 佐多徹太郎 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病態の病理学的解析、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月25日~27日、東京
9. 鈴木和男 新型インフルエンザ対応の最前線「成田空港一千葉・東京」アウトリーチ. 11月14日、東京
10. Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Ryuichi Sugamata, Ki-ichi Yamamoto, Yasuaki Aratani, Reiko Todaka, Masamichi Oshima,

Kazuo Kobayashi, Shoji Kawachi, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Lung Injury induced by Influenza A/H1N1 (PR-8) Infection in Mice. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日、大阪

11. 志賀由佳, 富澤一夫, 長尾朋和, シュゲン, 前原康宏, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男. マウスモデルにおける VILI と TNFa, IL6, KC の先行投与によるびまん性肺障害 (DAD) の初期段階の誘導/Early phase of diffuse alveolar damage induced by VILI plus TNFa, IL6, KC in mice. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日、大阪

【国際会議】

1. Kazuo Suzuki Discussion Leader 'Myeloperoxidase and the heart' 6th International Human Peroxidase Meeting April 19-22, 2009, Chapel Hill, North Carolina, USA.
2. Yasuaki Aratani, Fumiaki Kura, Haruo Watanabe, Hisayoshi Akagawa, Nobuyo Maeda, Hideki Koyama, and Kazuo Suzuki. In vivo role of myeloperoxidase for the host defense against fungi. ISHAM-, Tokyo, May 29.
3. Kazuo Suzuki. Contribution of neutrophils to host-defense and chronic diseases. Lecture in Peking University 1st Hospital. 2009 年 10 月 6 日, Beijing, China
4. Kazuo Suzuki. Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Severe Lung Injury in Mice with influenza infection, Seminar in NIAID-NIH, Oct 15, 2009, Bethesda, USA
5. Kazuo Suzuki. Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Severe Lung Injury in Mice with A/H1N1 (PR-8) and Patients with Avian Flu (H5N1) Phagocyte Imaging joint with 3th International Symposium for Bioimaging. 3rd International Symposium on Bioimaging Jan. 18-21, 2010, Okazaki

20 年度

【国内学会】

1. 鈴木和男、他 ARDS のサイトカインストーム 第 55 回日本麻酔科学会 2008 年 6 月 12-14 日 横浜
2. 鈴木和男 インフルエンザ対策 成田国際空港内講演会 2008 年 10 月 20 日 千葉
3. 鈴木和男 感染と血管炎を結ぶ機序 第 32 回日本腎臓学会東部学術集会 2008 年 10 月 11-12 日 東京
4. 河内正治, 鈴木和男, NHP-ハノイにおけるインフルエンザ (H5N1) 症例 H5N1-ARDS (FARDS) と non H5N1-ARDS

(FARDS) の差異の検討 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京

5. 鄒軍, 志賀由佳, 鈴木和男, ARDS 病態モデルの肺組織傷害に連動するサイトカインストーム開始時の TNF-a の役割 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
6. 鈴木和男 わたしたちの体の中を見るバイオイメージングと新技術—からだの中をみるバイオイメージング 第 17 回バイオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11 月 1 日 千葉
7. 鈴木和男 バイオイメージング」と「化学工学」の融合学理: 2002 年から未来への橋渡し—めざしてきたもの 第 17 回バイオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11 月 1 日 千葉
8. 鄒軍, 前原康宏, 長尾朋和, 戸高玲子, 大島正道, 小林和夫, 志賀由佳, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男 ARDS 病態モデルの肺組織変化に連動するサイトカインストームの意義 第 38 回日本免疫学会 2008 年 12 月 1-3 日 京都

【国際会議】

1. Yasuda H, Suzuki K Preparedness of Influenza in the commuter towns of Tokyo; Analysis of model cities; Analysis of model cities and a metaphor model The NIMS 2008 Conference & The 4th East Asia SIAM Conference (東アジア生物数学コロキウム) 2008/10/10-10/12 Daejeon, Korea.
2. Yasuda H, Suzuki K Preparedness of Influenza in the commuter towns of Tokyo; Analysis of model cities The second China-Japan Colloquium of mathematical biology (第二回日中生物数学コロキウム) 2008/8/4-8/7 Okayama, Japan.
3. K. Suzuki Xiamen University Medical School Xiamen University Medical School Meeting (アモイ大学会議) 2008/11/19-20 Xiamen, China
4. K. Suzuki Imaging of Vasculitis 2nd International Symposium for Bioimaging in Queenstown (第二回国際バイオイメージング学会) 2008/11/26-28 Queenstown, New Zealand
5. S. Kawachi, K. Suzuki, et al. Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg -From the Cases of NHP-Hanoi- International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, j 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
6. R. Sugamata, T. Nagao, H. Dobashi, K. Tomizawa, K. Yamamoto, N. Nakajima, Y. Sato, Y. Aratani, R. Todaka, M. Oshima, T.

Sata, K. Kobayashi, S. Kawachi, T. Nakayama, K. Suzuki. Role of neutrophils and myeloperoxidase in lung injury induced by influenza A/H1N1 (PR-8) infection in mice. Annual scientific meeting of the European Society for Clinical Investigation, 24-27 February 2010, Bari, Italy

19 年度

【国内会議】

1. 宇野賀津子、猪原登志子、藤田哲也、鈴木和男、武曾恵理「Bioplex による血漿中サイトカイン・ケモカインの解析：その有用性と問題点」炎症制御フォーラム千葉、2007 年 7 月 13-14 日、千葉
2. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、三石瑤子、村上善基、小宮俊幸、鈴木和男「IFN- α 産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数：健常人と癌、HCV 肝炎、MPO-ANCA 腎炎の比較」第 7 回高加齢学会、2007 年 7 月 20-21 日、京都
3. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、三石瑤子、村上善基、小宮俊幸、谷川真理、鈴木和男、藤田哲也「健常人と各種疾患患者の末梢血のセンダイウイルス刺激 IFN- α 産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数との相関」第 7 2 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2007 年 10 月 24 日、京都
4. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、藤田哲也、鈴木和男「MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモカイン動態：Bio-Plex 法による網羅的解析」第 1 3 回 MPO 研究会、10 月 26-27 日、広島
5. 河内正治、鈴木和男「ARDS 患者における急性期 BALF 中 Cytokines 値測定」第 1 3 回 MPO 研究会、10 月 26-27 日、広島
6. 仲村 究、宮里明子、肖 剛、八田益充、青柳哲史、位田 剣、西城 忍、岩倉洋一郎、竹田 潔、審良静男、鈴木和男、賀来満夫、川上和義「Cryptococcus neoformans 由来 DNA によるマウス骨髄由来樹状細胞の活性化機序の解析」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川
7. 宮里明子、仲村 究、Xiao Gang、鈴木和男、賀来満夫、川上和義「真菌由来 DNA による樹状細胞活性化における細胞内動態の解析：CpG-ODN との比較検討」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川

【国際会議】

1. K. Suzuki. Molecular Events on Damage of Glomerular Endothelial Cells bound with MPO-ANCA, International Symposium on Primary Systemic Vasculitis, September 29, 2007, Tokyo

2. Kazuo Suzuki. Trace of Myeloperoxidase (MPO) in Vasculitis Development. The 2nd Asian Meeting on Synchrotron Radiation Biomedical Imaging. November 23-25, 2007, Jeju, Korea
3. Kazuo Suzuki. Current Situation of Synthetic Immunoglobulins and Their Therapeutic Approach. International Conference on Regulation of Inflammatory Diseases Vasculitis and Asthma - 2008 in Chiba - Therapeutic Strategy for Vasculitis Based on International Collaboration Researches. January 18-19, 2008, Chiba, Japan.
4. Yosuke Kameoka, Masahiro Furutani, Kazuo Suzuki. Prevalence of variety of artificial poly-clonal gamma globulin. International Conference on Regulation of Inflammatory Diseases Vasculitis and Asthma - 2008 in Chiba - Therapeutic Strategy for Vasculitis Based on International Collaboration Researches. January 18-19, 2008, Chiba, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1)特許取得 特になし
- 2)実用新案登録 特になし