

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザウイルス(H1N1)及び二次性細菌性肺炎のエピジェネティクス解析

研究分担者 松川昭博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科免疫病理学・教授

研究要旨

インフルエンザウイルス感染により産生される type-I Interferon によって誘導される SETDB2 は、インフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎のターゲットと考えられる。

A . 研究目的

インフルエンザウイルス感染症は、毎年継続して感染流行を起こし、社会活動にも大きな影響を与えている。さらに数年から数十年ごとに新型のヒトインフルエンザの出現とその新型ウイルスのパンデミックが起こっており、2009 年にも新型インフルエンザ(H1N1)が発生し、世界中で猛威を振るったのは我々の記憶に新しい。インフルエンザウイルス感染単独による死亡率は低い、インフルエンザウイルス感染症は細菌性肺炎などの二次感染の危険性を高め、二次感染を併発すると死亡率は飛躍的に上昇する。インフルエンザウイルス感染症による死亡原因に関する疫学調査では 1918 年のスペイン風邪では死者の 80%以上、2009 年の新型インフルエンザでも死者の 50%以上が二次性細菌性肺炎で死亡していることが報告されている。そこで二次性細菌性肺炎の感受性を規定する因子を明らかにする事を目的とした。

B . 研究方法

野生型および Spred-2 欠損マウスに A/PR8/34(H1N1)を経鼻的に感染させ、その

5 日後に肺炎球菌を経気管的に投与し、感染後の生体反応を比較検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、岡山大学動物実験指針に基づき、3R の原則に従って実施した。

C . 研究結果

マイクロアレイシステムを用いた解析にて、type-I IFN (IFN-I) またはインフルエンザウイルスの刺激を受けた気道上皮細胞やマクロファージでは、H3K9 のメチル化(転写抑制)を誘導する酵素の一つである SET domain, bifurcated 2 (SETDB2)の有意な上昇を認めた。この SETDB2 はヒストン修飾に関わる酵素の中ではH1N1 感染により唯一有意な発現上昇を認める酵素であった。H1N1 感染で死亡した患者の剖検肺の検討でも、気道上皮細胞やマクロファージに SETDB2 の発現が認められた。また、SETDB2 の上昇は type-I Interferon (IFN-I)依存性で、IFN-I のレセプター欠損 (IFN- α R KO) マウスは、二次性細菌性肺炎の原因菌として最も頻度の高い肺炎球菌を用いて作成した二次性細菌

菌性肺炎モデルでは、野生型 (WT) マウスと比較して有意な生存率の改善を認めた。

D . 考察

H1N1 感染での SETDB2 の発現上昇は二次性細菌性肺炎に対する感受性のマーカーとなりうる。

E . 結論

インフルエンザウイルス感染により産生される type-I Interferon によって誘導される SETDB2 は、インフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎のターゲットと考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- Xu Y, Ito T, Fushimi S, Takahashi S, Itakura J, Kimura R, Sato M, Mino M, Yoshimura A, Matsukawa A. Spred-2 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in mice. PLoS One. 2014 Oct 2;9(9):e108914

2 . 学会発表

- 伊藤利洋、板倉淳哉、河原明奈、小田晋輔、伏見聡一郎、松川昭博：インフルエンザ(H1N1)感染症ならびに二次性細菌性肺炎のエピジェネティクス解析 第 103 回日本病理学会総会 2014.4.24-26. 広島
- 板倉淳哉、小田晋輔、河原明奈、佐藤美和、美野愛、伏見聡一郎、伊藤利洋、松川昭博：Spred2 欠損マウスにおける敗血症抵抗性のメカニズム 第 103 回日本病理学会総会 2014.4.24-26. 広島
- 水田亮、伊藤利洋、板倉淳哉、伏見聡

一郎、松川昭博：間質性肺炎モデルにおける Spred-2 の役割 第 103 回日本病理学会総会 2014.4.24-26. 広島

G . 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし