

平成21年 2月 28日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790561  
 研究課題名 (和文) インフルエンザ肺炎制御への新しいアプローチ  
 -細菌重複感染による重症化の解明-  
 研究課題名 (英文) New approach for influenza-related pneumonia control  
 - Investigation for severe complications due to viral and bacterial coinfection -  
 研究代表者  
 関 雅文 (SEKI MASAFUMI)  
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
 研究者番号：80432970

研究成果の概要：今回、我々はマウスを用いた実験を進め、インフルエンザ後の2次性細菌性肺炎の重症化に好中球の活性化、それに伴うさまざまなプロテアーゼの分泌が重要な役割を果たしていることをプロテオミクス解析によって見出した。さらに、プロテアーゼ阻害薬による重症化抑制の可能性も確認した。これらは今後心配される新型インフルエンザの流行対策の一つとしても大いに期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	700,000	0	700,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,600,000	270,000	1,870,000

研究分野：感染症学、抗菌化学療法、呼吸器病学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、呼吸器内科学

キーワード：(1) インフルエンザウイルス (2) 肺炎 (3) 2次元電気泳動  
 (4) プロテオミクス (5) 肺炎球菌 (6) ALI/ARDS (7) 重複感染 (8) 好中球

## 1. 研究開始当初の背景

近年、新型インフルエンザの流行が危惧され、インフルエンザウイルス感染症はかつてないほど注目を集めている。我々は以前からウイルス感染に伴う、特に呼吸器領域での感染免疫に関して研究を行っており、肺炎球菌との重複感染による致死性肺炎マウスモデル及び緑膿菌慢性気道感染マウスのインフルエンザウイルス感染による急性増悪モデルを確立

し、PAF (肺炎球菌のanchor) やケモカイン、Toll-like Receptor、好中球機能などの解析により、その重症化に個体側の免疫学的要因が大きく関与している可能性を突き止めていた。

## 2. 研究の目的

インフルエンザウイルス感染と細菌の重複感染に伴う致死性肺炎の発症の病態を解析

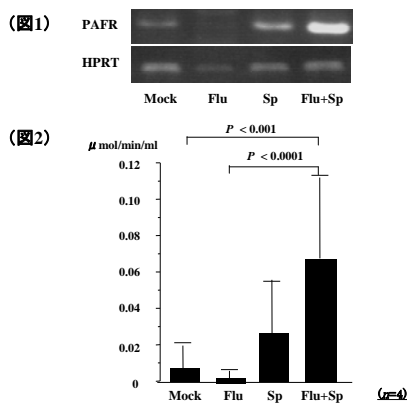
し、治療および感染予防・重症化対策へフィードバックすることを大きな目標としていた。これらの重症化の機序には免疫学的機序が関与していると考えられ、関連する免疫分子を同定し、これを阻害することができれば、重症化を大いに防ぐことができるであろうと考えた。

### 3. 研究の方法

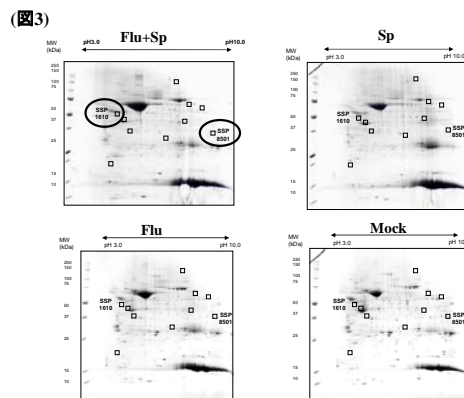
インフルエンザウイルス感染による PAF-R 及び関連分子の発現を確認するとともに、プロテインチップ・2次元電気泳動による重症化因子の同定・解析を行った。

### 4. 研究成果

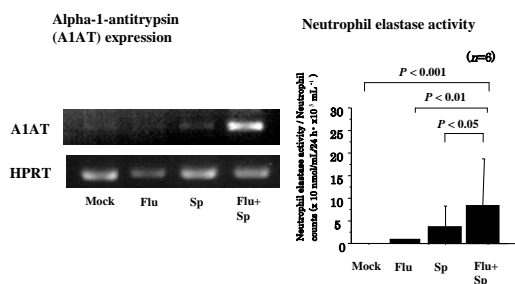
インフルエンザウイルス感染によって、PAF-R 及び関連分子 PAF-AH の発現（下記、図1）および酵素活性（図2）は上昇していた。



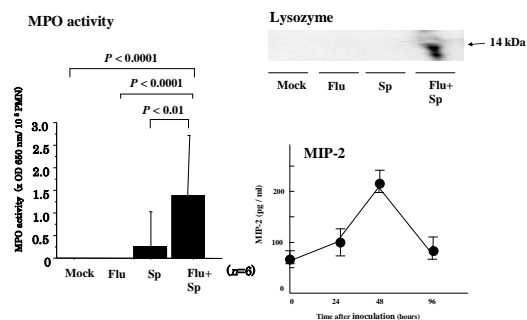
プロテオミクス的手法によって、好中球関連のプロテアーゼ： $\alpha$ -アンチトリプシンが同定され（図3）、関連する酵素活性の上昇も確認した（図4、5）。



(図4)

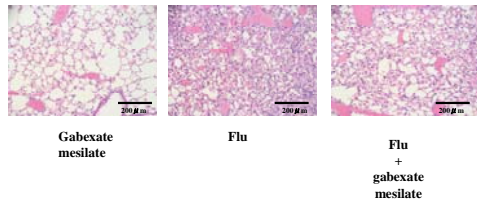


(図5)



これらはプロテアーゼ阻害剤 (gabexate mesilate) の投与により、マウス肺炎モデルで抑制された（図6）。

(図6)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

①Seki M et al Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia *Intern Med* 46, 953-958, 2007 査読有

②Kosai K, Seki M et al. Elevated levels of high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in sera from patients with severe bacterial pneumonia co-infected with influenza virus. *Scand J Infect Dis.* 28, 3638-342, 2007 査読有

③Yanagihara K, Fukuda Y, Seki M et al. Effects of specific neutrophil elastase inhibitor, sivelestat sodium hydrate, in murine model of severe pneumococcal pneumonia. *Exp Lung Re.* 33, 71-80, 2007 査読有

④Seki M et al A patient with fulminant influenza-related bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* followed by *Mycobacterium tuberculosis* infection *Intern Med* 47 2043-2047, 2008 査読有

⑤ Kosai K、Seki M et al. Two-dimensional gel electrophoresis

analysis in simultaneous influenza pneumonia and bacterial infection in mice. *Clin Exp Immunol.* 152, 364-371, 2008 査読有

⑥ Kosai K、Seki M et al. Gabexate mesilate suppresses influenza pneumonia in mice through inhibition of cytokines. *J Int Med Res*, 36, 322-328, 2008 査読有

[学会発表] (計 4 件)

① Seki M et al. Severity of bacterial pneumonia due to influenza virus co-infection. アメリカ胸部疾患学会 総会 (American Thoracic Society General Meeting) 2007年5月19日 サンフランシスコ (アメリカ)

② 関 雅文 2次元電気泳動を用いたインフルエンザウイルス感染後の重症細菌性肺炎における好中球由来プロテアーゼの関与に関する検討 日本感染症学会 総会 (ワークショップ 1 感染症に伴う生体反応) 2008年4月10日 松江

③ 関 雅文 インフルエンザ感染後の二次性細菌性肺炎に関するマウスを用いた検討 日本呼吸器学会・結核病学会 九州沖縄支部 地方会 (学術奨励賞受賞講演) 2008年11月8日 沖縄

④ Seki M et al. Two-Dimensional Gel Electrophoresis Analysis in Severe Pneumonia due to Influenza Virus and Bacteria Co-infection in Mice アメリカ胸部疾患学会 総会 (American Thoracic Society General Meeting) 2008年5月19日 トロント (カナダ)

[図書] (計 2 件)

- ① 関 雅文、河野 茂 医学書院 今日  
の治療指針 2007 ウイルス感染症 2007  
2 ページ
- ② 関 雅文、河野 茂 医学書院 今日  
の治療指針 2008 インフルエンザ 2008  
2 ページ

[その他]

Website:

[http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/renew/information/intmed\\_2/achievement/igyoseki.html](http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/renew/information/intmed_2/achievement/igyoseki.html)  
[http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/mcm/mcm\\_seki.html](http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/mcm/mcm_seki.html)

受賞など:

長崎県医師会学術奨励賞 (長崎、2007)

- (2) 国際化学療法学会 市中肺炎会議 III  
(CAP III) Best Poster Award (モントリオール、2007)
- (3) 日本化学療法学会海外派遣費 (ゴードン  
会議、ロサンゼルス 2008)、
- (4) 日本呼吸器学会・結核病学会 九州沖縄  
支部地方会 学術奨励賞 (沖縄、2008)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

関 雅文 (SEKI MASAFUMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
助教

研究者番号: 80432970

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者

#### (4) 研究協力者

小佐井 康介 (KOSAI KOSUKE)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
大学院生

河野 茂 (KOHNO SHIGERU)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
教授

研究者番号: 80136647