

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591151

研究課題名(和文)重症インフルエンザ肺炎における過剰免疫反応(サイトカインストーム)調節の可能性

研究課題名(英文)Cytokine storms in severe influenza-related pneumonia

研究代表者

関 雅文(Seki, Masafumi)

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80432970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：基礎的研究としては、好中球を中心とする免疫系の過剰な活性化、特にアポトーシスやNETs (Neutrophil Extracellular Traps)との関連を検討した。これらは症例ごとの解析とともに、ヒトからの検体、マウスや細胞を用いた基礎的実験系においても解析を進めた。また、臨床面では、高齢者のインフルエンザ肺炎に言及した医療・介護関連肺炎(NHCAP)に関する研究を、引き続き精力的に行った。治療レジメンや感染制御に関する論文なども発表した。

研究成果の概要(英文)：In the basic research field, we analyzed the excessive immune responses, including apoptosis and NETs: neutrophil extracellular traps, in both human pneumonia cases and mice models. In clinical research field, NHCAP: the nursing and healthcare-associated pneumonia, cases were analyzed, and published the paper about therapeutic regimen and infection control for aspiration pneumonia in elderly persons and nosocomial pneumonia due to drug resistant pathogens, including MRSA.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：肺炎 インフルエンザ 好中球 NETs 次世代シーケンサー

1. 研究開始当初の背景

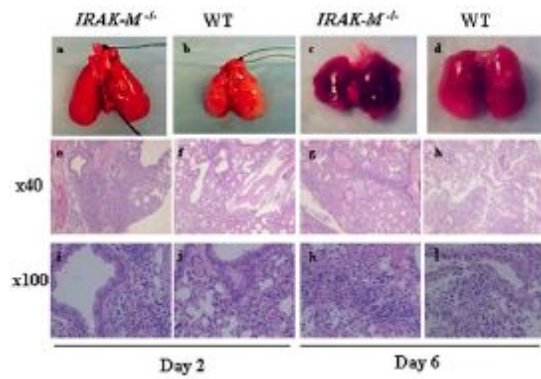
(1)2009 年には、いわゆる新型インフルエンザによる世界的なパンデミックが現実のものとなり、インフルエンザウイルス感染症は、かつてないほど注目を集めていた。本来、インフルエンザ感染症は気管支炎を主体とするが、特に高齢者や慢性肺疾患を有する患者、一部の小児や若年者でも、重症肺炎や急性肺障害 (ALI/ARDS: Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome) を発症する頻度が高いと言われており、また、いったん発症した重症肺炎は抗菌薬や抗ウイルス薬への反応が不良で、しばしば致命的となる。したがって、インフルエンザならびにインフルエンザウイルス感染に伴う重症肺炎の治療の確立は、高齢化社会を迎えている我が国でも急務であった。

(2)我々は、これまでの研究において、これらの重症肺炎や肺障害の発症に、インフルエンザウイルスや重複感染する細菌など微生物側の要因のみならず、宿主側の過剰な免疫反応が大きく関与する可能性を示してきた (Seki M, et al, *Eur.Resp.J.* 2004 ~ 他)。

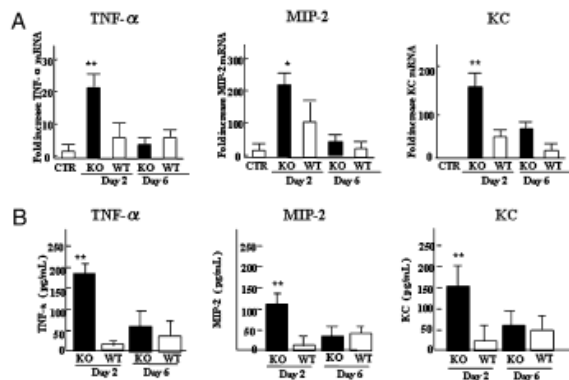
(3)また、長年研究してきたインフルエンザウイルス感染に細菌感染が合併した場合はもちろん、特殊な遺伝的背景を持つ患者においても、インフルエンザウイルス感染のみで、いわゆる「サイトカインストーム」が起き、重症肺炎を発症する可能性も、ノックアウトマウスを用いた解析にて実証できたと考えていた (図1, 2) (Seki M et al *J. Immunol.* 2010)。

(図1)ノックアウトマウス (*IRAK-M<sup>-/-</sup>*) における重症肺炎と (図2) サイトカインストーム

(図1)



(図2)



\*WT: 野生型、KO: ノックアウトマウス (*IRAK-M<sup>-/-</sup>*) を示す。図2 A: Real-time PCR、B: ELISA

2. 研究の目的

(1) 本研究は、インフルエンザウイルス感染症および関連する重症肺炎や敗血症を合併する場合、本来ウイルスや重複感染する細菌を排除するために働いている個体側の因子 = 免疫因子が、過剰に反応していることで、かえって組織障害を促進し、肺炎の重症化に寄与している可能性を考察し、さらに、これらの過剰な免疫反応を調節することで、インフルエンザ肺炎や敗血症の重症化を抑制できる可能性を検討することになった。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、主にインフルエンザウイルス単独もしくは肺炎球菌との重複感染をマウスモデルにおいて行い、その免疫学的機序を評価するとともに、これらに様々な免疫調節薬を単独もしくは抗インフルエンザ薬と併用して、肺炎の発症や重症化を抑制できるか、微生物学的、免疫学



- damaged transesophageal echocardiogram probe used in cardiovascular surgical operations. *J Infect Chemother* **2013**, 19: 677-82.
- 4) Kohno S, Seki M, et al. Prediction of requirement for mechanical ventilation in community-acquired pneumonia with acute respiratory failure: a multicenter prospective study. *Respiration* **2013**, 85:27-35.
  - 5) Yabuno K, Seki M, Tomono K, et al. Safety and tolerance of high dose/ short interval daptomycin regimen in three patients with chronic renal failure. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* **2013**, 5:161-6.
  - 6) Yamamoto N, Takegawa R, Seki M, Tomono K, et al Pneumothorax associated with multiorgan infection due to *Citrobacter koseri* infection *Diag Microbiol Infect Dis* **2013**, 77:370-2.
  - 7) Tanaka A, Nakamura S, Seki M, et al. TLR4 agonistic antibody promotes innate immunity against severe pneumonia induced by co-infection with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* *Clinical and Vaccine Immunology* **2013**, 20:977-85.
  - 8) Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, Kimura M, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* **2013**, 19, 381-21.
  - 9) Kohno S, Imamura Y, Shindo Y, Seki M, Tomono K, et al Clinical Practice Guidelines for Nursing-and Healthcare-associated Pneumonia (NHCAP). *Resp Invest* **2013**, 51, 103-26.
  - 10) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari T, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* **2013**, 19:365-80.
  - 11) Hamaguchi S, Hirose T, Akeda Y, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tomono K, et al. Identification of neutrophil extracellular traps in the blood of patients with systemic inflammatory response syndrome *J Int Med Res* **2013** 41:162-168.
  - 12) Seki M, Tomono K, et al. Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* **2012**, 4:71-5.
  - 13) Hamaguchi S, Seki M, Tomono K. et al. A case of invasive non-typable *Haemophilus influenzae* respiratory infection with neutrophil extracellular traps rich sputum *J Inflamm Res* **2012**, 5:137-140.
  - 14) Isobe M, Uejima E, Seki M, Tomono K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia at a university hospital in Japan. *J Infect Chemother* **2012**; 18: 841-847.
  - 15) Miyawaki K, Miwa M, Seki M, Tomono K, et al. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan *Biol Pharm Bull* **2012** 35:946-9.
  - 16) Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, , Tomono K, et al. Dynamic changes in Neutrophil Extracellular Traps in acute respiratory infection. *Am J Resp Crit Care Med.* **2012** 185:1130-1.
  - 17) Seki M, et al. Characteristics and disease severity of healthcare-associated

- pneumonia among patients in a hospital in Kitakyusyu, Japan. *J Infect Chemother.* **2011**:17:363-369.
- 18) Kosai K, **Seki M**, et al. Time course analysis of apoptosis in a murine model of severe pneumococcal pneumonia during influenza A virus infection *Jpn J Infect Dis.* **2011**: 64:451-6.
- 19) Tanaka A, **Seki M**, et al. *Lactobacillus pentosus* strain b240 suppresses pneumonia induced by *Streptococcus pneumoniae* in mice *App. Let. Microbial* **2011**: 53:35-43.
- 20) Kohno S, **Seki M**, et al. Evaluation of an Assessment System for the JRS 2005: A-DROP for the Management of CAP in Adults. *Intern Med* **2011**: 50: 1183-91.
- 21) Nakamura S, Yanagihara K, Araki N, Yamada K, Morinaga Y, Izumikawa K, **Seki M**, et al High-dose tobramycin inhibits lipopolysaccharide-induced MUC5AC production in human lung epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* **2011** Epub ahead of print.

[学会発表](計 4 件)

Seki M. Analysis of the mechanisms of increased severity of influenza-related pneumonia in mice. ISC (国際化学療法学会) 2013 年 6 月 Yokohama  
 関 雅文 シンポジウム 18 感染症診療 18 ベーシックコース市中感染、医療関連感染の基礎 肺炎(CAP, HAP, NHCAP) 感染症学会・化学療法学会 総会 2013 年 6 月 横浜  
 関 雅文 Meet the Expert インフルエンザと関連する肺炎の病態とマネジメントについて 日本感染症学会 2012 年 4 月  
 Kakeya K, Seki M, et al. First prospective, Randomized, Clinical Study, Evaluating combination of

Oseltamivir phosphonate  
 andazithromycin extended formation  
 for influenza ICCAC 2012 年 9 月  
 San Francisco.

[産業財産権]

特になし:

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-infect/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

関 雅文 (SEKI, Masafumi)  
 大阪大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号:80432970

(2)研究分担者

朝野和典 (TOMONO, Kazunori)  
 大阪大学・医学部附属病院・教授  
 研究者番号: 40202204