

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17924

研究課題名(和文)肺炎球菌の経鼻保菌から肺炎への進展様式の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mode of progression of Streptococcus pneumoniae from intranasal carriage to pneumonia.

研究代表者

濱口 重人(Hamaguchi, Shigeto)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：20735360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新規の肺炎発症マウスモデル確立をめざすため、8週齢のC57BL/6Jマウスを用いて経鼻的に3-5日で肺炎を自然発症しうるモデルの作製を進めている。さらに、トランスミッションの解析に必要なモデルマウスの確立も同時に進めており、仔マウスを用いたトランスミッションの再現に成功している。このモデルを用いて新規ワクチンの効果評価を行う予定である。また、本研究課題に直接関連する肺炎球菌のトランスミッションについてのレビューをFrontiers in Cellular and Infection Microbiologyに発表している。本レビューには科学研究費助成事業による助成を明記している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、生理的な状態での肺炎発症をシミュレートするための肺炎発症マウスモデルの作製途中であるが、このタイプレーションにはある程度の時間が必要なが見込まれる。この動物モデルが開発されれば、肺炎の重症化以前のステップに対する治療介入を検討できるツールとなる。これまでにはっきりとしていなかった肺炎発症機序の解明に不可欠なモデルであり、今後の新規ワクチンなどの予防法の新たな確立も期待できる。

研究成果の概要(英文)：In order to establish a novel mouse model for the development of pneumonia, we are preparing an 8-week-old C57BL/6J mouse model that can spontaneously develop pneumonia in 3 to 5 days by intranasal inoculation. In addition, the establishment of a mouse model for transmission analysis is also underway, and we have succeeded in reproducing the pneumococcal transmission using pups. With this model, we plan to evaluate the efficacy of a new vaccine. In addition, a review of Streptococcus pneumoniae transmission directly related to this research project has been published in "Frontiers in Cellular and Infection Microbiology". It should be noted that this review was funded by "Grant-in-Aid for Scientific Research".

研究分野：肺炎球菌

キーワード：肺炎球菌 トランスミッション

1. 研究開始当初の背景

肺炎は、死亡原因となる感染症の中で最多であり続けており、2016年の統計上世界中で少なくとも300万人が死亡している、本邦での死亡率も人口10万対77.7と依然として高齢者の死亡原因として大きな割合を占める。この肺炎の起炎菌の中でも肺炎球菌はもっとも主要なものであり、本邦でも成人肺炎症例中の17~24%を占める。肺炎球菌ワクチンPCV13およびPPV23の導入により敗血症、髄膜炎などの侵襲性肺炎感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)の発症は有意に減少したが、肺炎球菌性肺炎減少への影響は限定的である。肺炎の死亡率減少のためには、より早い段階での肺炎発症の予防が必須であるが、これにはヒトの肺炎発症までの各段階を順にシミュレートできる動物モデルによる検討が必要である。しかし、現在のところこのようなマウスモデルは開発されておらず、開発が待たれる。また、肺炎球菌ワクチンが導入されて以降、生命予後に直結するIPD発症率の減少は明らかになったが、肺炎球菌肺炎自体の減少に関しては期待されたほどの効果が見られていない。肺炎の発症抑制には、PCV13およびPPSV23がターゲットとしている莢膜以外の、肺炎球菌のライフサイクルにおける新規ワクチンターゲットの発見が急務と考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「肺炎球菌性肺炎の発症機序」を明らかにすることである。当たり前のようであるがほとんど詳細が解明されていない肺炎発症機序の解明のために、新規の自然発症に近い肺炎マウスモデルを確立する。これを用いて肺炎発症につながるまでの菌の伝播から保菌、菌の増殖、肺への定着と炎症の惹起という各々のプロセスを順を追って明らかにすることは、肺炎の機序解明には必須であり、なおかつこれまで同様のマウスモデルが開発されていなかったという点で独自性のある研究である。この動物モデルが開発されれば、肺炎の重症化以前のステップに対する治療介入を検討できるツールとなり、新規ワクチンなどの予防法の新たな確立も期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、新規の肺炎発症マウスモデル確立をめざすため、C57BL/6Jマウスを用いて3-5日で肺炎を自然発症しうるモデルの作製を目指している。具体的には、8週齢のC57BL/6Jマウスを用いて経鼻的に10⁶CFU程度の菌量投与を行い、コロナイゼーションのみを起こす莢膜型(4、23F等)を選択する。その莢膜型を用いて投与菌量の最適化を行い、コロナイゼーション開始から3-5日程度で肺炎を自然発症しうるモデルを確立する。肺炎発症の確認には、経時的な肺内菌量の定量及び病理学的な肺炎の確認を行う。

また、肺炎発症モデルマウスを確立し、これら各ワクチンの投与における、鼻腔内保菌量への効果、肺炎発症への効果、IPDへの進展への効果、さらには他者へのトランスミッションの起こりやすさへの効果を各々独立して評価する。モデルマウスが確立できれば、この独立したステップごとの評価を、各ワクチンで相互比較できるため、それぞれのポイントにおけるPspAなど新規ワクチンの優位性の評価も併せて行いたい。

4 . 研究成果

トランスミッションから保菌の成立、肺炎発症までの時間的経過を順に追跡可能な動物モデルの存在は、そのプロセスを詳細に分析するためのキーとなる。最終年度においてはトランスミッションの解析に必要なモデルマウスの確立も同時に進めており、仔マウスを用いたトランスミッションの再現に成功している。今後はこのモデルを用いて新規ワクチンの効果評価を行う予定である。

また、動物実験が COVID - 19 の影響で滞ったことを受け、本研究課題に直接関連する肺炎球菌のトランスミッションについてのレビューを *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* に発表している(1)。本レビューには科学研究費助成事業による助成により投稿したことを明記している。

現在、生理的な状態での肺炎発症をシミュレートするための肺炎発症マウスモデルの作製途中であるが、このタイトレーションにはさらなる時間が必要なことが見込まれる。動物舎での実験に制限が生じたことから、研究期間中に予定していた肺炎発症モデルマウスの作製には至らなかったものの、この動物モデルが開発されれば、肺炎の重症化以前のステップに対する治療介入を検討できるツールとなる。これまではっきりとしていなかった肺炎発症機序の解明に不可欠なモデルであり、今後の新規ワクチンなどの予防法の新たな確立も期待できる。

引用文献

- (1) Morimura, A.; Hamaguchi, S.; Akeda, Y.; Tomono, K. Mechanisms Underlying Pneumococcal Transmission and Factors Influencing Host-Pneumococcus Interaction: A Review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021, 11, 639450.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ayumi Morimura, Shigeto Hamaguchi, Yukihiro Akeda, Kazunori Tomono	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanisms underlying pneumococcal transmission and factors influencing host-pneumococcus interaction: A review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------