

女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—
研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
氏 名	木村志保子
研究テーマ	血管原性浮腫に着目したインフルエンザ脳症の機序の解明と治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

<研究目的>

日本人や東アジア人の小児に多いと言われてきたインフルエンザ脳症(IAE)はインフルエンザ感染の後早いものでは数時間で痙攣、意識障害といった神経症状を発症し、死亡率の改善が認められているものの、依然として10%程度が死亡、半数以上に重度の後遺症を残す重篤な疾患である。このうち最重症型である‘急性の臨床経過、びまん性脳浮腫、多臓器障害・血液障害をとめないやすい脳症‘(旧サイトカインストーム型)の病態を解明し、治療法を開発するのが本研究の目的である。

IAE 最重症型では全身性サイトカインストームが起こり、血液脳関門が破壊されて血管原性浮腫を発症し、これが重度の脳浮腫から直接の後遺症もしくは死亡の原因となる。本研究では、IAEにおいて①血管原性浮腫の形成に貢献しているマトリックスメタロプロテアーゼ9(MMP-9)が著明に上昇するがIAEにおける血液脳関門の破綻との関係は不明である。また②インフルエンザウイルス感染がなぜ全身性サイトカインストームに発展し脳浮腫を起こすのか、このわずかな数日間のウイルス動態や引き金になる発症因子が不明である。①②の解明のため、IAE 動物モデルを作成し時間軸を細かく設定して作用増強・修飾因子としてのMMP-9、サイトカインを中心に小動物用超高磁場MRIを含めた検討を行う。②に関してはノックアウトマウスやオミックス等網羅的解析を用いてIAEの発症因子を明らかにしたい。上記の目的のうち、今回はまずIAEの動物モデルを作成する。

<研究方法>

マウスにA型インフルエンザウイルス(IAV)を感染させた。ウイルス量、投与ルート、脳症発症のリスク因子(例えば非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)等)と共に投与する等を検討した。

神経症状発症を確認するために、baselineとして感染当日に血液検体を採取し、その後、感染後数時間から数日後まで血液検体を採取した。体重、痙攣等の神経学的所見の有無、神経学的Score(6項目18点満点)もbaselineとしての感染当日より連日観察した。感染数日後に、マウスを灌流屠殺し脳組織を採取した。血管原性浮腫の発症の確認には、組織学的検討を施行、併せて血中biomarkerの変動とウイルスRNA、蛋白の検出を施行した。

<結果>

マウスにIAVを濃度を変えて投与し、症状の出現を観察した。条件によっては半数以上のマウスが痙攣を呈し、神経学的スコアは投与数時間で低下し、その後回復するも3日後より再び低下に転じた。体重も同様の変化を示した。コントロール群に関しては、痙攣・神経学的スコアの低下とも認められず、体重も順調に増加した。血液中のサイトカインも感染後早期から変動した。

<考察と今後の課題>

このモデルは通常のインフルエンザ感染時のマウスとは全く異なる急性の神経症状を示し、ウイルス感染後24時間以内の神経学的症状の出現と体重等身体的指標の変動、血液中のサイトカインの早期の変動など、ヒトのIAEと共通する症状を引き起こすことが確認された。尚、このMSD女性研究者支援の研究を土台として発展させた申請書により、2018年度からの日本学術振興会 特別研究員RPDに採用され、現在学振RPDとして研究を続けている。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		