

女性研究者支援 研究助成 2017 – 感染症領域 –
研究成果報告書（公表用） <概要>

所 属	九州大学病院 光学医療診療部
氏 名	神尾 敬子
研究テーマ	human metapneumovirus 感染症における疾患特異的宿主因子の解明：慢性閉塞性肺疾患（COPD）と heat shock protein

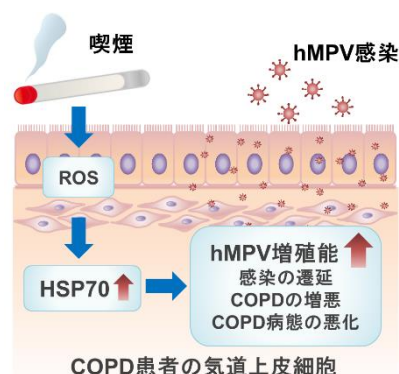
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

<研究目的> 慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気管支喘息などの閉塞性肺疾患の病態進行には、ウイルス感染による増悪が関与する。申請者は、COPD 患者由来の気道上皮細胞では human metapneumovirus (hMPV) の増殖が亢進し、感染が遷延化することを報告した (Kan-o K et al. J Infect Dis 2017)。しかしながら、そのウイルス感染遷延化の機序は不明である。本研究の目的は、熱ショックタンパク質（HSP）に着目し、**患者由来の気道上皮細胞**を用いて、ウイルス感染遷延化機序を解明することにある。分子シャペロンとして機能する HSP90 と HSP70 は、hMPV が属するパラミクソウイルスの感染初期の増殖に必須であることが近年報告されている。また喫煙は COPD 病態形成の主要因であるが、肺組織での喫煙による HSP の上昇が以前より知られている。本研究成果により、ウイルス感染遷延に関与する**疾患特異的な宿主因子**とその機能を明らかにすることで、閉塞性肺疾患の病態進行予防薬や、hMPV 感染症に対する抗ウイルス薬の開発に貢献すると考える。

<研究手法> 気管支鏡下に健常人（コントロール）、COPD 患者の末梢気道上皮細胞を採取・培養し、初代培養気道上皮細胞 (primary bronchial epithelial cells: PBEC)として以下の *in vitro* の実験に使用した。

<研究成果> ① **活性酸素による HSP 遺伝子発現量の変化の解析**：HSP 誘導剤 geranylgeranylacetone は健常人由来 PBEC において HSP90 の遺伝子発現を増加させるのに対し、喫煙により発生する代表的な活性酸素である H₂O₂ は HSP70 の遺伝子発現を増加させた。② **活性酸素および HSP70 阻害剤による hMPV 増殖能の変化の解析**：健常人由来 PBEC への H₂O₂ 前処置により、感染 48 時間後に hMPV N 遺伝子発現量の有意な増加を認めた。この遺伝子発現の増加は、HSP70 阻害剤 VER155008 により、H₂O₂ 前処置なし感染群とほぼ同程度に抑制された。③ **健常人または COPD 患者由来 PBEC における HSP70 発現量の解析**：PBEC 内蛋白抽出液および培養上清中の HSP70 濃度は、健常人よりも COPD 患者由来のもので有意な上昇を認めた。

<考察> 申請者は COPD 患者由来の初代培養気道上皮細胞において、健常人と比較し hMPV の増殖がより促進されることを以前に報告した。今回の実験結果より、タバコ煙により発生する活性酸素が気道上皮細胞内の HSP70 の発現を上昇させ、さらに hMPV の増殖能を亢進させる可能性が考えられた。実際に COPD 患者より採取した気道上皮細胞では恒常的に HSP70 の発現が上昇しており、HSP70 が疾患特異的な感染防御機構減弱化の因子であることが示唆された。



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	2019年4月12日	第59回日本呼吸器学会学術講演会先端医学研究シンポジウム、 <u>神尾 敬子</u> 、COPD・気管支喘息の増悪とヒトメタニューモウイルス。
2	2018年6月24日	第67回日本アレルギー学会学術講演会、 <u>神尾 敬子</u> 、気道上皮細胞への human metapneumovirus 感染と recombinant interferon の効果。
3	2018年4月29日	第58回日本呼吸器学会学術講演会、 <u>神尾 敬子</u> 、Enhanced replication of human metapneumovirus in primary cells from chronic obstructive pulmonary disease.
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	責任著者として論文投稿、revise 中	Frontiers in Immunology, 査読有
2	2020年3月14日	第84回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会、 <u>神尾 敬子</u> ・藤田 明孝・山本 宜男・小川 知洋・福山 聡・中西 洋一・松元 幸一郎、PI3K δ 阻害剤はヒト気道上皮細胞において poly I:C 刺激が惹起する抗ウイルス免疫応答を増強する。
3	2020年4月24-26日	第60回日本呼吸器学会学術講演会、 <u>神尾 敬子</u> ・福山 聡・中西 洋一・松元 幸一郎、ヒトメタニューモウイルス感染症における疾患特異的宿主因子の解明：慢性閉塞性肺疾患と heat shock protein 70
4		