

研究助成 2019 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 感染制御系ウイルス学分野
氏 名	一戸 猛志
研 究 テーマ	インフルエンザウイルスの病原性発現機構の解析

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【目的】インフルエンザは我が国では毎年冬に流行し、高齢者での肺炎や小児での脳症が致死的であり問題となっている。また 2009 年の新型インフルエンザウイルスの出現や 2019 年に武漢で発生した新型コロナウイルスの流行からも明らかのように、新型ウイルスの世界的な大流行（パンデミック）は日常生活や経済に大きな影響を及ぼすため、ウイルスがヒトで病気を起こすメカニズムの解明が必要である。インフルエンザや新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では高齢者や基礎疾患を有する者における死亡率が高いことが知られているが、その具体的なメカニズムは不明である。高齢者は筋力の低下や高血圧などさまざまな原因で体温が低下することが知られている。またマウスにインフルエンザウイルスを感染させると、感染 4 日目からマウスの体温が有意に低下し、マウスが一箇所に集まり体温を維持する様子を観察することができる（**図 1**）。このことから体温はインフルエンザに対する抵抗力に重要な役割を果たしていると考え、本研究では外気温や体温に着目し、インフルエンザ重症化機構を解明することを目的とした。

【方法】インフルエンザの重症化機構における外気温（体温）の影響を解析するため、マウスを 4℃、22℃、36℃環境下で 7 日間飼育した（東京大学医科学研究所実験動物委員会承認）。各温度で飼育したマウスにインフルエンザウイルス A/PR8 を感染させ、ウイルスを感染させたあともマウスを各温度で飼育し、マウスの体温の変化および生存率を 14 日間観察した。

【結果】36℃環境下で飼育したマウスでは致死的なインフルエンザウイルスの感染に対して抵抗性を獲得していることが分かった（**図 2C**）。この抵抗力の獲得には宿主のインターフェロン応答は関係なく（**図 2D**）、それよりも餌に含まれる食物繊維の量や宿主の腸内細菌叢が重要であったことから（**図 6**）、**図 5** に示した仮説の通り、体温が 37℃を越えた際にマウスの腸内細菌叢が活性化して、活性化した腸内細菌が産生する代謝産物がインフルエンザウイルスに対する抵抗力を付与している可能性が示唆された。

【考察と今後の課題】外気温や体温がインフルエンザの重症化に与える影響を解析した本研究計画から、予想外にも腸内細菌叢由来代謝産物がインフルエンザウイルスに対する抵抗力に重要な役割を果たしていることが示唆された。今後は 22℃および 36℃飼育マウスの盲腸内容物、血清のメタボローム解析を行い、36℃飼育マウスの体内で有意に増加している腸内細菌叢由来代謝産物を同定することを試みる。ウイルスに対する治療薬は主にウイルスタンパク質を標的としたものであるが、腸内細菌叢由来代謝産物を治療薬に用いた例はない。36℃飼育マウスを用いた今後の解析から、ウイルスタンパク質を標的としない全く新しい治療薬の開発に繋がる極めて重要な知見が得られると期待できる。同定した腸内細菌叢由来代謝産物を 22℃飼育マウスに与えることにより、インフルエンザウイルス感染後の生存率が回復することを確認できたら、特許の出願を進めると同時に、実用化に向けて腸内細菌叢由来代謝産物の低分子化を含めた創薬研究を進めていく予定である。

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	2021年7月	第34回インフルエンザ研究者交流会、一戸猛志、「体温とインフルエンザ」
2	2021年6月	慶應義塾大学医学部第9回新次元開拓セミナーシリーズ、一戸猛志、「外気温とウイルス感染症」
3	2020年11月	日本食品免疫学会 第1回オンラインシンポジウム、一戸猛志、「腸内細菌とウイルス感染」
4	2020年10月	第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第67回日本化学療法学会東日本支部総会、一戸猛志、「外気温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響の解析」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年1月中（予定）	未定
2		
3		
4		