

**医学奨励賞 2021 – 感染症領域 –**
**研究成果報告書（追加助成） <概要>**

<b>所 属</b>	国立大学法人東京大学医科学研究所
<b>氏 名</b>	一戸猛志
<b>研究テーマ</b>	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）

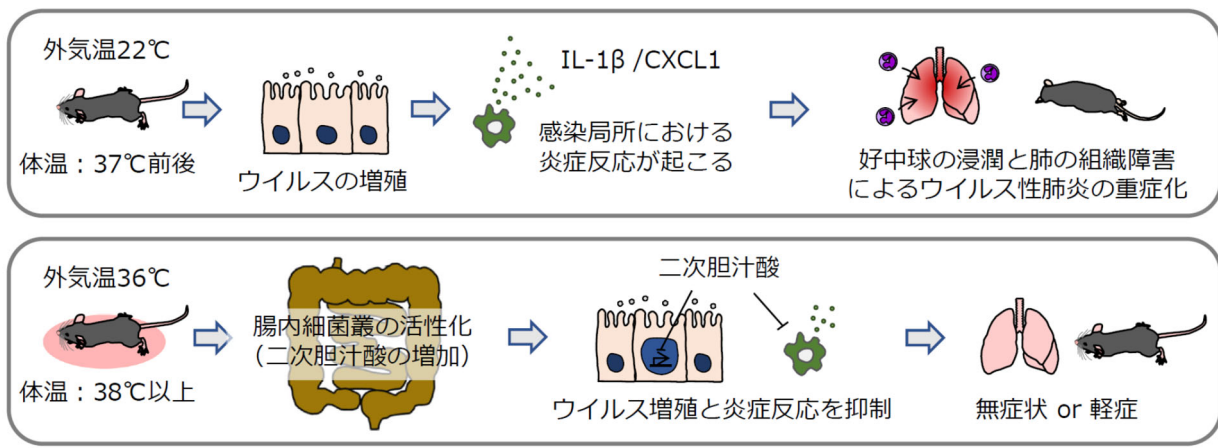
本研究ではマウスのインフルエンザウイルス感染モデルを用いることにより、38℃以上に上昇した体温（発熱）が腸内細菌叢の活性化を介して二次胆汁酸量を増加させ、ウイルス性肺炎の重症化を抑制することを分子レベルで明らかにした（Nagai et al. Nat Commun. 2023）。

これまで外気温や体温がウイルスに感染した場合の重症度に与える影響についてはほとんど明らかにされていなかった。外気温や体温がウイルス感染後の重症度に与える影響を解析するため、4℃、22℃、36℃環境下で飼育したマウスにインフルエンザウイルスを感染させた場合の重症度を解析した。すると 36℃条件下で飼育したマウスでは体温が 38℃を超えるようになり、インフルエンザウイルスのみならず SARS-CoV-2 の感染に対しても高い抵抗力を獲得することが分かった。

22℃で飼育したマウス（体温は 37℃前後）と 36℃条件下で飼育して体温が 38℃以上になったマウスの血清と盲腸内容物（糞便）のメタボローム解析を行ったところ、体温が 38℃を越えたマウスの血中と盲腸内容物（糞便）で二次胆汁酸量が有意に増加していることを見出した。

また 22℃で飼育したマウスやハムスターにデオキシコール酸（DCA）やウルソデオキシコール酸（UDCA）などの二次胆汁酸を与えると、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 感染後の生存率が有意に改善することを明らかにした。さらに COVID-19 患者から採取した血液サンプルを解析したところ、グリシン抱合型コール酸（GCA）など、ある特定の胆汁酸レベルが軽症患者グループと比較して中等症 I/II 患者グループで有意に低下していることが明らかとなった。このことはヒトにおいても COVID-19 の重症度と胆汁酸レベルに負の相関関係があることを示している。

本研究成果は、体温が 38℃以上に上昇することにより腸内細菌叢が活性化させ、二次胆汁酸を介してウイルス感染後の重症化を抑えるという発熱の意義を明らかにしたものである。この知見をもとに今後は高齢者がインフルエンザや COVID-19 で重症化しやすくなるメカニズムの解明や、宿主とウイルスの共生メカニズムの解明、胆汁酸受容体を標的としたウイルス性肺炎の重症化を抑える新しい治療薬の開発を推進する。



## 医学奨励賞 2021 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	国立大学法人東京大学医科学研究所
氏 名	一戸猛志

## 1. 論文発表実績

- 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。
- 掲載年次順（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。
- 論文のPDFを添付すること。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Nagai M, Moriyama M, Ishii C, Mori H, Watanabe H, Nakahara T, Yamada T, Ishikawa D, Ishikawa T, Hirayama A, Kimura I, Nagahara A, Naito T, Fukuda S, <u>Ichinohe T</u> *. High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection. <b>Nat Commun.</b> 14:3863. 2023. 査読有
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年9月	第21回あわじ感染と免疫国際フォーラム、Takeshi Ichinohe、High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection.
2	2023年6月	第27回腸内細菌学会、一戸猛志、「腸内細菌とインフルエンザ」
3	2022年11月	第69回日本ウイルス学会学術集会、一戸猛志、「発熱は腸内細菌叢依存的にインフルエンザウイルスおよび SARS-CoV-2 に対する抵抗力を高める」
4	2022年6月	Negative Strand Virus 2022. Takeshi Ichinohe、High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection.
5	2021年7月	第34回インフルエンザ韓厩舎交流の会、一戸猛志、「体温とインフルエンザ」
6	2021年6月	慶應技術大学医学部第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」
7	2020年11月	日本食品免疫学会第1階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」
8	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（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		