

論 文 内 容 要 旨

題目 Clarithromycin suppresses induction of monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 and improves pathological changes in the lungs and heart of mice infected with influenza A virus

(クラリスロマイシンはインフルエンザ A ウイルスに感染したマウスにおいて、monocyte chemoattractant protein-1 と matrix metalloproteinase-9 の発現誘導を抑制し、肺と心臓における病理学的変化を改善する)

著者 Etsuhisa Takahashi, Irene L. Indalao, Takako Sawabuchi, Keiko Mizuno, Satoko Sakai, Takashi Kimoto, Hyejin Kim, Hiroshi Kido  
平成 30 年発行 Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 第 56 巻 6 ページから 13 ページに掲載予定

内容要旨

インフルエンザ A ウイルス (IAV) 感染は、時に多臓器不全を誘発し、ヒトを死に至らしめる。プロテアーゼの遺伝子を持たない IAV による、宿主細胞への感染と増殖、多臓器不全の発症機序には、宿主サイトカインを介した“IAV-サイトカイン-プロテアーゼサイクル”が関与していることを、我々はこれまでに明らかにしてきた。宿主プロテアーゼの中でも、トリプシンと matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) がこのサイクルに関与する。一方 14 員環マクロライドのクラリスロマイシン (CAM) は、抗インフルエンザ薬と併用されることがあるが、抗ウイルス薬によるウイルス増殖抑制効果に伴って見られる抗ウイルス抗体産生能の低下を、CAM はそのアジュバント作用によって良く回復させ、翌年の再感染率を低下させることを我々はこれまでに報告してきた。本研究では、インフルエンザ感染時の CAM のアジュバント作用以外の作用として、抗炎症作用について検討した。

4 週齢 Balb/c マウスに IAV/Puerto Rico/8/34 (H1N1) を経鼻感染させ、感染に伴う生体の炎症応答をモニターした。IAV 感染後、血中では monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) と各種炎症性サイトカインの増加が、肺と心臓では“IAV-サイトカイン-プロテアーゼサイクル”を担うトリプシンと MMP-9 の発現誘導が確認された。一方、感染と同時に CAM を経口投与したマウ

## 様式 (8)

スでは、血中の MCP-1 誘導が感染 6 日目で有意に抑制され、血中、肺、心臓での MMP-9 発現が感染 3 日目、あるいは 6 日目で有意に抑制された。さらに肺と心臓の病理組織学的検査では、CAM は炎症性細胞の組織浸潤の抑制傾向を示し、肺では気管支や肺胞壁、動静脈周囲で、心臓では心外膜下や心血管周囲で炎症性細胞の浸潤抑制効果が認められた。MMP-9 は血管基底膜の IV 型コラーゲンを分解して血管内皮細胞膜の透過性亢進に関与するが、エバンスブルーを用いた肺と心臓の色素の漏出試験では、CAM は感染後 3 から 6 日目の色素漏出の有意な抑制効果が確認された。しかし、IAV 感染に伴うトリプシン、tissue inhibitor of metalloproteinase-1、IL-6、IFN- $\gamma$  等の誘導には、CAM の影響は認められなかった。

以上の結果から、IAV 感染による組織の炎症性細胞の浸潤に関与するケモカインの MCP-1 誘導を CAM は抑制し、炎症性細胞が組織に分泌する MMP-9 の蓄積を抑制すると推定された。IAV 感染に伴う多臓器不全は、組織血管内皮細胞の透過性亢進に由来するが、CAM による MCP-1 と MMP-9 の誘導抑制は、感染重症化と多臓器不全の発症抑制に貢献すると示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1356</b> 号	氏名	高橋 悦久
審査委員	主査 福井 清 副査 坂口 末廣 副査 西岡 安彦		

題目 Clarithromycin suppresses induction of monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 and improves pathological changes in the lungs and heart of mice infected with influenza A virus

(クラリスロマイシンはインフルエンザ A ウイルスに感染したマウスにおいて、monocyte chemoattractant protein-1 と matrix metalloproteinase-9 の発現誘導を抑制し、肺と心臓における病理学的変化を改善する)

著者 Etsuhisa Takahashi, Irene L. Indalao, Takako Sawabuchi, Keiko Mizuno, Satoko Sakai, Takashi Kimoto, Hyejin Kim, Hiroshi Kido  
 平成 30 年発行 Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases 第 56 巻 6 ページから 13 ページに掲載予定  
 (主任教授 木戸 博)

要旨 A 型インフルエンザウイルス (IAV) 感染による多臓器不全の発症には、サイトカインを介した“IAV-サイトカイン-プロテアーゼサイクル”が関与していることを、申請者らはこれまでに明らかにしている。一方 14 員環マクロライドのクラリスロマイシン (CAM) は、抗ウイルス薬のウイルス増殖抑制に伴う抗ウイルス抗体産生能の低下を回復させ、翌年の再感染率を低下させるアジュバント効果を示すことを報告している。本研究では、CAM のアジュバント効果以外に見られる抗炎症作用について、インフルエンザ

ウイルス感染モデルで検討した。

4週齢 Balb/c マウスに IAV/Puerto Rico/8/34 (H1N1) を経鼻感染させ、体内の炎症応答をモニターした。IAV 感染後、血中では monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) と各種炎症性サイトカインの増加が、肺と心臓ではトリプシンと matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の発現誘導が確認された。一方、感染と同時に CAM を経口投与したマウスでは、血中の MCP-1 誘導が感染 6 日目で有意に抑制され、血中の MMP-9 発現は感染 3 日目、肺、心臓の MMP-9 発現は感染 6 日目で有意に抑制された。肺と心臓の病理組織学的検査では、CAM は炎症性細胞組織浸潤の抑制傾向を示した。MMP-9 の増加は、血管内皮細胞膜の透過性亢進に関与する。エバンスブルーを用いた肺と心臓の色素漏出試験では、CAM は感染後 3 から 6 日目の色素漏出を有意に抑制した。しかし、IAV 感染に伴うトリプシン、tissue inhibitor of metalloproteinase-1、interleukin-6、interferon- $\gamma$  等の誘導には、CAM の有意な影響は認められなかった。

本研究は、IAV 感染重症化に伴う肺と心臓の炎症反応を、CAM が MCP-1 と MMP-9 発現誘導抑制効果によって改善することを明らかにしており、IAV 感染重症化の治療に向けた今後の研究に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。