

ウイルス感染に伴う上気道定着細菌のニッチ拡大と肺炎の病態形成を規定する宿主 ・細菌因子の探索

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 口腔微生物学分野 教授

住友 倫子

背景と目的

インフルエンザはウイルス性の呼吸器感染症であるが、鼻咽腔をニッチとする肺炎球菌や口腔細菌による細菌性肺炎の合併を原因として死亡する高齢者の増加が社会的問題になっている。高齢化が加速する日本において、薬剤耐性が問題である現行の抗ウイルス薬や抗菌薬とは作用機序が異なる治療薬や、ウイルスや細菌の単独感染とは異なる複雑な発症分子機構で形成される二次性細菌性肺炎の病態生理に基づく新規感染制御法の開発は極めて重要な課題である。我々はこれまでに、インフルエンザウイルスが感染した気道上皮の表層に異所性に誘導される小胞体局在性の分子シャペロン GP96 が、二次性細菌性肺炎の発症と病態形成の増悪因子であることを見いだした。

本研究では、インフルエンザウイルス感染に合併する細菌性肺炎の有効な感染制御法の確立に向け、ウイルス感染上気道組織で惹起されるストレス応答に着目し、上気道に定着する細菌の下気道への伝播と肺炎の病態形成に繋がるメカニズムの全貌を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

助成期間の成果と考察

我々はこれまでに、インフルエンザウイルスと肺炎球菌の重複感染により重症肺炎の病理像を呈するマウスモデルを構築した。本研究では、このマウスモデルを用いて、気道組織における GP96 の発現と病態形成の関連を検証した。インフルエンザウイルスが上気道に感染したマウスの気管組織では、ウイルス感染上気道や肺組織と同様に、小胞体局在性のタンパク質である GP96 の上皮表層での異所発現が誘導された。これらの結果から、上気道に定着した肺炎球菌はウイルス感染に伴い表在化した GP96 を足場として、下気道へ伝播し定着することが示唆された。また、インフルエンザウイルスを感染させたマウスの顎下腺と舌下腺の導管上皮細胞、ならびに、気管組織の気管腺において、GP96 の強い発現が認められた。これらの結果から、インフルエンザウイルスの感染に伴い上気道組織に誘導された GP96 は、気道分泌液や唾液中に放出され、細菌感染を助長させる気道環境を形成している可能性が示唆された。そこで、感染マウスの気管支肺胞洗浄液を回収し、組織傷害の指標であるタンパク質の漏洩、ならびに、GP96 と各種サイトカインの遊離を評価した。その結果、重複感染群では、肺炎球菌の感染を契機として多量の GP96 が遊離した後、タンパク質の漏洩が惹起されることが明らかになった。また、ウイルス単独感染群と重複感染群の気管支肺胞洗浄液において IFN- γ の遊離を認めたが、IFN- γ 誘導性のタンパク質である CXCL10 は重複感染群でのみ高濃度で検出された。一方で、重複感染群で観察された GP96 や炎症性サイトカインの遊離、ならびに感染肺組織における炎症細胞の浸潤に伴う組織傷害は、GP96 抑制剤の経鼻投与により著しく抑制された。そこで、ヒト単球系細胞株 (THP-1) をマクロファージ様に分化し、CXCL10 の産生を評価した結果、IFN- γ 単独刺激と比較して、GP96 と IFN- γ の共刺激により、THP-1 マクロファージからの CXCL10 の産生量は著しく増加した。

以上の結果から、インフルエンザウイルスの感染に伴い気道組織に誘導される GP96 は、細菌の気道への定着を亢進させるだけでなく、重症化の鍵を握る過剰な炎症応答を誘導するメディエーターとして

機能することにより、細菌性肺炎の病態の増悪化に寄与することが推察された。また、GP96 は肺炎の増悪因子であるとともに、治療標的として有効である可能性が示唆された。

今後の見通し

高齢者の気道組織では、肺炎の病態形成に適したニッチが形成されると推察される。ヒトでは加齢が肺炎の危険因子であるが、一般的な近交系高週齢マウスはインフルエンザウイルスの感染に対する感受性が低いため、インフルエンザ肺炎や二次性細菌性肺炎の病態を示す感染モデルへの応用例はない。現在、高齢者の気道組織における肺炎の重症化を明らかにするため、ヒト高齢者の気道組織を再現する動物モデルを感染系に応用し、老化と炎症に基づく肺炎の病態形成機構の解明に取り組んでいる。一方で、マウスモデルで得られた知見がヒトの病態と相関を示すかは不明である。また、感染マウス肺組織における GP96 の発現や炎症応答は一樣ではなく、肺炎病態の解明には感染局所における細胞間相互作用の理解が重要であると考えられる。今後は、細菌性肺炎に対する有効な感染制御法の確立に向け、細菌性肺炎の感染局所における空間オミクスをヒト病理検体と動物モデルにより解明し、肺炎の重症化と病態形成につながる分子機構の解明を目指す。