

	(所 属)	(職名・学年)	(氏 名)
研究者 (研究代表者)	京都府立医科大学 感染症態学	助教	西岡 敬介
研究の名称	低温下におけるインフルエンザウイルス免疫応答の解析		
研究の キーワード	季節性インフルエンザ、温度感受性因子		
研究の概要	<p>インフルエンザは日本を含めた温暖諸国において低温・乾燥の冬に流行が見られる。温度と湿度の条件のうち、湿度はインフルエンザウイルスの生存率に直接影響することが知られているが、温度が宿主の応答を含めたインフルエンザウイルス感染においてどのように影響するかは不明な部分も多い。都市化による乾燥化が進む現代において、京都府は他の都市部と比較し気温が低く、流行が起こりやすい環境であると考えられ、発生メカニズムの解明は重要な検討課題である。そこで本研究では、低温条件下において、インフルエンザウイルス感染における宿主の免疫応答の解析を行った。</p> <p style="text-align: center;">図. 本研究の概要</p> <p>室温の暖かい環境は高い絶対湿度の維持を可能とし、ウイルス生存率を低下させることが知られる。一方、低温環境は絶対湿度の低下を招くことでウイルス生存率を上げることが知られる。本研究ではそれに加え低温下では宿主応答が変化し、ウイルス感受性が上がるのではないかと仮定し解析を行った。</p> <p>本研究の成果は、温度変化における宿主応答の変化を解析することで、インフルエンザウイルス感染における多様な宿主因子の一つを明らかにすることにつながり、新規の感染予防法・治療法の確立への貢献が期待できる。</p>		

<p>研究の背景</p>	<p>インフルエンザが流行する低温・乾燥の温度と湿度の条件のうち、湿度はインフルエンザウイルスの生存率に直接影響することが知られており、室内を多湿条件に保つことが推奨されている。一方、熱帯・亜熱帯地域では雨季を中心に高温・多湿の条件にも関わらずインフルエンザが流行することが知られており、疫学的な調査では流行が起こるには湿度に加え温度が密接に関与していることが報告されている。このように、インフルエンザの流行は多様な環境下で起こり、その条件・メカニズムについては不明な点が多い。特に気温については、空気中の水蒸気含有量の増加のために必要とされているが、湿度と温度の条件が整ったときにアウトブレイクが起こることから様々な議論が残ったままである。都市化による乾燥化が進む現代において、京都府は他の都市部と比較し気温が低く、流行が起こりやすい環境であると考えられ、発生メカニズムの解明は重要な検討課題である。そこで本研究では、温度変化における宿主応答の変化を解析した。</p>
<p>研究手法</p>	<p>ヒト呼吸器上皮細胞を低温の33℃で3日間培養することで低温刺激を細胞に与えた。この33℃は通常の呼吸時における気管の温度であることが報告されており、実際はさらに低温の状態を示している可能性がある。低温刺激した細胞と通常のある環境である37℃で培養した細胞にインフルエンザウイルスを感染し、ウイルス感染効率、ウイルス複製効率、遺伝子発現様式を比較した。遺伝子発現様式の変化の結果から、ウイルス感染に関与する遺伝子を選定し、その機能の阻害を行うことで、ウイルス感染へ与える影響を評価した。</p>
<p>研究の成果 (実現できた研究の質の向上又は地域振興の内容等)</p>	<p>低温刺激を受けた肺上皮細胞では感染後10時間後という早い段階で、培養上清中のインフルエンザウイルス数の増加が観察され、インフルエンザウイルス感染の増悪が観察された。ウイルス感染効率、ウイルス複製効率の解析を行ったところ、特にウイルス複製効率の亢進がみられ、この増悪は宿主細胞の変化により細胞内で効率よくウイルスが増殖することが原因であることがわかった。遺伝子発現解析からウイルス複製に関与する候補因子を得ることができた。この候補因子は低温刺激下において、複数の肺上皮細胞株で低下することが見られた。そこで、この因子の機能を阻害すると、33℃の低温刺激と同様に37℃の条件下でもウイルス複製の亢進が見られた。興味深いことに、機能阻害はウイルス複製抑制に働くIFN-βの産生の低下及び感受性の低下を誘導し、このIFN-βシグナルの低下が直接ウ</p>

	<p>ウイルス複製を増強する結果になると考えられた。</p> <p>インフルエンザの流行における、乾燥・低温の環境は、ウイルスの生存率への関与が知られていたため、インフルエンザウイルス感染防止には、部屋の湿度と温度を保つことが推奨され行われてきた。本研究により、インフルエンザウイルス感染が増加する乾燥・低温の環境において、宿主応答が変化することにより感染増加が見られることが示唆された。特に本学附属病院内の感染者の発生を防ぐためには、部屋の環境の調整だけでなく、患者体温も重要であると考えられ、特に入院患者の体温管理を行うことは病院内のインフルエンザ発生予防へ貢献できる可能性がある。</p>
<p>今後の期待</p>	<p>候補因子はインフルエンザウイルス応答に関与していることが見られたが、詳細なメカニズムは未だ不明のままである。そのためメカニズムの解明は、インフルエンザウイルスの制御につながると考えられる。また、宿主応答のため他の呼吸器ウイルスにおいても効果を示す可能性がある。</p>
<p>研究発表</p>	<p>現在論文投稿中であり、論文により研究成果を報告する予定としている。</p>