

氏 名	三 宅 太一郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 0 8 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Amelioration of pneumonia with Streptococcus pneumoniae infection by inoculation with a vaccine against highly pathogenic avian influenza virus in a non-human primate mixed infection model (カニクイザル混合感染モデルにおいて高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチン接種は、肺炎球菌感染症に伴う肺炎をも改善する)
審 査 委 員	主 査 教 授 後 藤 敏 副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎 副 査 教 授 山 本 学

論文内容要旨

※整理番号	613	(ふりがな) 氏名	みやけ たいちろう 三宅 太一郎
学位論文題目	Amelioration of pneumonia with Streptococcus pneumoniae infection by inoculation with a vaccine against highly pathogenic avian influenza virus in a non-human primate mixed infection model (カニクイザル混合感染モデルにおいて高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチン接種は、肺炎球菌感染症に伴う肺炎をも改善する)		
<p>研究の目的</p> <p>高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症は、ヒトにおいて高い死亡率を呈している。これまでのところ高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症と細菌性肺炎の混合感染の報告は人間の患者ではない。しかし、日常の季節性インフルエンザウイルス感染においては、細菌性肺炎との重複感染はしばしばみられ、それにより病状の悪化と致死率の増加がみられている。従って高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症に細菌感染が2次的に伴った場合、当然致死率は増加すると予想される。そこで今回、高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチン投与が、鳥インフルエンザウイルスと細菌の混合感染における様々な病状の悪化を抑えることができるか調べた。</p> <p>方法</p> <p>ワクチンには非病原性インフルエンザウイルス A/duck/Hokkaido/Vac-2/2004(H7N7)をホルマリンで不活化した全粒子ワクチンを用い、攻撃試験には高病原性鳥インフルエンザウイルス A/chicken/Netherlands/2586/2003 (H7N7) と肺炎球菌を用いた。ワクチンに用いたウイルスと攻撃試験に用いたウイルスでは HA で 97%、NA で 98%の相同性をもつ。カニクイザル 9 頭(各 3 頭)を、1)事前にワクチンを接種し混合感染させる群(以下ワクチン群)、2)ワクチンを接種せずに混合感染する群(以下混合感染群)、および 3)ワクチンを接種せずにインフルエンザウイルスを単独感染させる群(以下ウイルス単独感染群)に分け実験を行った。ワクチン接種群では感染の 7 週前と 5 週前に計 2 回ワクチンを皮下投与した。感染後 14 日間、体温および食欲を測定し、鼻腔、気管などの各サンプル採取した。感染後 14 日目に解剖を行った。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

結果

感染 14 日後の解剖時における肺での病理組織像はウイルス単独感染群では間質へのリンパ球の浸潤と肺胞壁の肥厚といったいわゆるウイルス性肺臓炎の様相を呈していた。一方で混合感染群では肺臓炎の像に加え、肺炎像である好中球の肺胞への浸潤も認めた。これは肺炎球菌に対する好中球の急性期の反応がリンパ球の浸潤につれて消失していくいわゆる修復期の像を示したと考えられる。混合感染群とウイルス単独感染群では組織学的な違いは認めたが、発熱期間や食欲といった重症度には差は見られなかった。ワクチン群においてはわずかな肺臓炎像と、細菌感染させているにも関わらず軽度の肺炎像を認めたに過ぎなかった。感染 14 日の気管および肺における細菌の増殖は、有意差は見られなかったもののワクチン群で減少する傾向を示した。一方、感染後の鼻腔におけるウイルスの増殖が確認された期間は、ワクチン群では一番長い個体でも 2 日で、他の 2 群がいずれも 4 日から 6 日を要していたのと比べ短縮していた。ウイルスの感染前と感染後 8 日での鼻腔における IL-10 の産生量の比較では単独群に比べ混合感染群では感染後の IL-10 の産生量が低下していたが、ワクチン投与により IL-10 の産生量の低下が抑制される傾向を認めた。

考察

日常の季節性インフルエンザウイルス感染において、細菌性肺炎との重複感染は病状の悪化と致死率の増加をきたすが、二次感染における宿主免疫の抑制をおこす原因として、最初の気道感染症が第二の無関係な病原体に対する免疫を変えてしまうことが最近の報告で明らかになってきた。またインフルエンザウイルスはマクロファージを活性化して肺胞上皮のアポトーシスを誘導し、肺胞上皮の細菌に対する防御能を低下させるということもわかってきた。本実験において、感染後の肺での病理組織像はウイルス単独感染と細菌との混合感染で大きく異なっていた。このことからインフルエンザウイルスに起因する肺胞上皮のアポトーシスが細菌性肺炎の重症化に関わっている可能性が示唆された。また IL-10 の産生量が細菌との混合感染により低下したことにより、抑制性のサイトカインの低下したことによる炎症の亢進がこの組織所見を悪化させたと考えられた。ワクチン摂取により組織所見が改善していること、IL-10 の産生量の低下が抑制される傾向を認めたことは、ワクチン接種が細菌感染に対して効果的であることの裏づけと考えられた。

本実験では細菌を混合感染した群においても重度の肺炎は来たさなかった。この事は使用した肺炎球菌の病原性が低かったためと考えられるが、今後さらに重度の肺炎を呈し致死率も高い系を用いてさらに検討する必要があると考えられた。

結論

高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチン接種は、ウイルスの増殖を抑えるだけでなく、細菌の重複感染に起因する肺炎を減らして、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染患者の予後を改善する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	613	氏名	三宅太一郎
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>カニクイザルを用いて、高病原性鳥インフルエンザウイルス H7N7 と肺炎球菌の混合感染に対する全粒子不活化ウイルスワクチンの効果を検討した。その結果、以下のことを明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) ウイルス単独感染では組織学的に間質炎像が中心であったが、混合感染では間質炎像に加えて肺肺炎像が認められた。2) ワクチン接種によって呼吸器ウイルス量と肺炎球菌量が低下した。さらに、発熱期間や食欲低下期間が短縮し、間質炎像や肺肺炎像も軽度となった。また、混合感染では抑制性サイトカイン IL-10 の低下が認められたが、その低下はワクチン接種によって抑制された。 <p>本研究は、高病原性鳥インフルエンザウイルス H7N7 と肺炎球菌の混合感染に対する全粒子不活化ワクチンの有効性を示した論文であり、博士 (医学) の学位を授与するに値すると認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 22 年 1 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。</p>			
<p>(平成 22 年 1 月 25 日)</p>			