

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 藤本 洋輔

### 〔題名〕

Pulmonary inflammation and cytokine dynamics of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during A(H1N1)pdm09 influenza infection

(気管支喘息モデルマウスにおけるA(H1N1)pdm09感染による肺病理組織およびBAL中サイトカイン動態の検討)

### 〔要旨〕

気管支喘息の患者は、A(H1N1)pdm09インフルエンザに感染した際に季節性インフルエンザの場合よりも呼吸症状の進行が速かった。我々はA(H1N1)罹患後の喘息患者における早期の病態生理学的な傾向を明らかにする。喘息と非喘息のモデルマウスをA(H1N1)pdm09と、季節性インフルエンザに感染させ、そのBAL中のサイトカインレベルとウイルスカ価を測定した。喘息/A(H1N1)pdm09マウス群において、IL-6とTNF- $\alpha$ が感染後3日にピークを形成し、他のどの群よりも高値であった。IFN- $\gamma$ は、喘息/A(H1N1)pdm09マウス群において、感染後3日では他のどの群よりも高値であったが、感染後7日目においては、他のどの群よりも低値となっていた。ウイルスカ価は喘息/A(H1N1)pdm09マウスにおいて、感染後3日目で最も高値であり、7日目にかけて減少したが、7日目におけるほかのどのグループよりも高値であった。喘息/A(H1N1)pdm09マウスにおいては、組織病理学的所見からも炎症細胞の浸潤や肺組織の破壊が、他のどの群よりも高度であった。明確なサイトカインプロファイルや病理組織所見より、A(H1N1)pdm09に感染した気管支喘息マウスは、感染後早期において、過度な炎症とウイルスの複製が起こっていることが示された。したがって、気管支喘息は、A(H1N1)pdm09感染時に季節性インフルエンザ感染時よりも病状の悪化因子になりうることを示唆された。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1507 号	氏 名	藤本 洋輔
論文審査担当者	主査教授	松 永 和 人	
	副査教授	伊 藤 浩 史	
	副査教授	長谷川 俊 史	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Pulmonary inflammation and cytokine dynamics of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during A(H1N1)pdm09 influenza infection (気管支喘息モデルマウスにおけるA(H1N1)pdm09感染による肺病理組織およびBAL中サイトカイン動態の検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Pulmonary inflammation and cytokine dynamics of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during A(H1N1)pdm09 influenza infection (気管支喘息モデルマウスにおけるA(H1N1)pdm09感染による肺病理組織およびBAL中サイトカイン動態の検討)			
掲載雑誌名 SCIENTIFIC REPORTS  7: 9128  DOI:10.1038/s41598-017-08030-w (2017年8月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景と目的】2009年に流行した新型インフルエンザ(A(H1N1)pdm09)感染では季節性に比し呼吸器症状の増悪が多くみられたが、その病態は未だ明らかでない。本研究ではその解明のため喘息モデルマウスを用いたA(H1N1)pdm09および季節性感染における気管支肺胞洗浄液(BAL)中サイトカイン動態と肺病理組織を比較検討した。</p> <p>【方法】喘息モデルマウスを作製し、A(H1N1)pdm09および季節性インフルエンザを経鼻感染させ、感染後2日、3日および7日にBALと肺組織を採取しサイトカイン濃度とウイルス力価の測定およびHE染色と免疫染色を行い、非喘息マウスと比較検討した。</p> <p>【結果】喘息マウスにおいてBAL中IL-6およびTNF-<math>\alpha</math>濃度はA(H1N1)pdm09感染群では感染後3日から高値で、非喘息マウスに比して有意に高値であった。IFN-<math>\gamma</math>およびIL-10濃度は感染後7日に有意に上昇し、IL-10は喘息マウスで高値であったが、IFN-<math>\gamma</math>は低値であった。ウイルス力価はA(H1N1)pdm09感染群では喘息マウスが非喘息マウスに比して有意に高値であった。肺組織における炎症細胞浸潤は感染後2日、3日及び7日ともA(H1N1)pdm09感染群喘息マウスにおいて著明であった。A(H1N1)pdm09感染群では感染早期からウイルスの肺組織への侵入を認めた。</p> <p>【結論】A(H1N1)pdm09に感染した気管支喘息マウスは、感染後早期において、過度な炎症とウイルスの複製が起こっていることが示された。したがって、気管支喘息は、A(H1N1)pdm09感染時に季節性インフルエンザ感染時よりも病状の悪化因子になりうることを示唆された。</p>			
本論文は、気管支喘息モデルマウスにおいてインフルエンザA(H1N1)pdm09感染後早期から強い炎症が惹起され、気管支喘息が病状の悪化因子になることを初めて示した報告であり、学位論文として価値あるものであると認められた。			