

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 有吉 平

〔題名〕

Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection

(小児気管支喘息患者とモデルマウスにおける、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染による気道過敏性の亢進)

〔要旨〕

背景:

気管支喘息患者において、2009 年のパンデミックインフルエンザ [A(H1N1)pdm09] は急性増悪などの重症の呼吸器合併症の原因となった。しかし、呼吸器合併症の悪化のメカニズムは未だ不明である。本研究では A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者で気道過敏性を測定した。また、気管支喘息モデルマウスを用いて、A(H1N1)pdm09 感染群と季節性インフルエンザ感染群で気道過敏性を比較した。

方法:

小児気管支喘息患者の気道過敏性はアセチルコリン吸入誘発試験を行い、FEV1.0 が 20%減少した際のアセチルコリン濃度 (provocative concentration causing a 20% fall in FEV1.0, PC20) で評価した。病態生理の評価のため、6-8 週齢の BALB/c マウスに卵白アルブミンを用いて気管支喘息を誘発し、気管支喘息モデルマウスを作成した。A(H1N1)pdm09、季節性インフルエンザのそれぞれ 1×10^5 pfu/20 μ L を経鼻感染させた群とリン酸緩衝食塩水を投与した非感染群を設定した。感染後 3, 7 及び 10 日目に動物用呼吸器 flexiVent®を用いて各群の気道過敏性を測定した。気道過敏性の測定後、肺を採取し、光学顕微鏡で気道炎症を評価した。

結果:

小児気管支喘息患者の気道過敏性は A(H1N1)pdm09 の感染後に一時的に上昇したが、退院 3 か月後には低下した。気管支喘息モデルマウスにおいて、A(H1N1)pdm09 群は季節性インフルエンザ感染群に比して、気道過敏性が有意に上昇した ($p < 0.001$)。気道過敏性は感染後 7 日目にピークに達し、感染後 10 日目に非感染群と同レベルに低下した。肺の病理組織では、A(H1N1)pdm09 感染群は感染後 10 日目よりも感染後 7 日目に炎症細胞浸潤が著明で、組織傷害が高度であった。

結論:

本研究から、小児気管支喘息患者において A(H1N1)pdm09 感染に伴う気道過敏性亢進が、重症呼吸器合併症の病態に関与している可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1598 号	氏 名	有吉 平
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。)			
Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection (小児気管支喘息患者とモデルマウスにおける、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染による気道過敏性の亢進)			
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。)			
Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection (小児気管支喘息患者とモデルマウスにおける、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染による気道過敏性の亢進)			
掲載雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease, 2021:1-9, https://doi.org/10.1002/iid3.406 (2021年1月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>気管支喘息患者において、2009年のパンデミックインフルエンザ [A(H1N1)pdm09] は急性増悪などの重症の呼吸器合併症の原因となった。しかし、呼吸器合併症の悪化のメカニズムは未だ不明である。本研究では A(H1N1)pdm09 に感染した小児気管支喘息患者で気道過敏性を測定した。また、気管支喘息モデルマウスを用いて、A(H1N1)pdm09 感染群と季節性インフルエンザ感染群で気道過敏性を比較した。小児気管支喘息患者の気道過敏性は退院後 1 か月及び 3 か月にアセチルコリン吸入誘発試験を行い、FEV_{1,0} が 20% 減少した際のアセチルコリン濃度 (provocative concentration causing a 20% fall in FEV_{1,0}, PC₂₀) で評価した。病態生理の評価のため、6-8 週齢の BALB/c マウスに卵白アルブミンを用いて気管支喘息を誘発し、気管支喘息モデルマウスを作製した。A(H1N1)pdm09、季節性インフルエンザのそれぞれ 1×10⁵ pfu/20 μL を経鼻感染させた群とリン酸緩衝食塩水を投与した非感染群を設定した。感染後 3, 7 及び 10 日目に動物用呼吸機能解析装置 flexiVent® を用いて各群の気道過敏性を測定した。気道過敏性の測定後、肺を採取し、光学顕微鏡で気道炎症を評価した。A(H1N1)pdm09 感染気管支喘息患児の気道過敏性は退院後 1 か月に比較して、退院 3 か月後には低下した。気管支喘息モデルマウスにおいて、A(H1N1)pdm09 群は季節性インフルエンザ感染群に比して、気道過敏性が有意に上昇した (p < 0.001)。気道過敏性は感染後 7 日目にピークに達し、感染後 10 日目に非感染群と同レベルに低下した。肺の病理組織では、A(H1N1)pdm09 感染群は感染後 10 日目よりも感染後 7 日目に炎症細胞浸潤が著明で、組織傷害が重度であった。本研究の結果から、小児気管支喘息患者において A(H1N1)pdm09 感染に伴う気道過敏性亢進が、重症呼吸器合併症の病態に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は気管支喘息モデルマウスにおける A(H1N1)pdm09 感染と気道過敏性について報告した初めての論文である。よって、学位論文として価値のあるものと認める。</p>			
備考	審査の要旨は 800 字以内とすること。		