

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 木村 献

〔題名〕

Histological characteristics of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in asthmatic murine model during A(H1N1)pdm09 infection.

(A(H1N1)pdm09 に感染した喘息モデルマウスにおける MMP-9 と TIMP-1 の病理的特徴)

〔要旨〕

【目的】 パンデミックインフルエンザ A(H1N1)pdm09 (pdm09)感染は、若年者での罹患率が高く、特に気管支喘息患児において鑄型気管支炎などの急速な呼吸障害を引き起こした。重症化の病態として matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) および tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) に着目し、気管支喘息モデルマウス (喘息マウス) を用いて検討した。

【方法】 BALB/c マウスに ovalbumin の皮下注射および吸入を行い、喘息マウスを作製した。pdm09 および A/Puerto Rico/8/34 (PR) (いずれもマウス馴化株) を喘息マウス、対照マウスにそれぞれ経鼻感染後 3 日と 7 日に検体採取した。気管支肺胞洗浄液 (BALF) および血清中 MMP-9, TIMP-1 濃度を測定した。肺組織における MMP-9 と TIMP-1 の発現を免疫染色で評価した。さらに、気管支は occludin、気管分泌物は MUC1 と MUC5AC の免疫染色を行い、評価した。

【結果】 pdm09 感染喘息マウスでは小児患者と同様に重症な肺炎を起こし、気管内分泌物を多量に認めた。MMP-9 と TIMP-1 は BALF、血清ともに pdm09 および PR 感染後に上昇し、免疫染色では肺炎部、血管および気管支に発現していた。さらに pdm09 感染喘息マウスでは、気管支内の分泌物には好中球や好酸球を多く認め、MUC1 および MMP-9 が発現していた。また、occludin の発現は、pdm09 感染喘息マウスで低下していた。

【結論】 pdm09 感染喘息マウスで重症肺炎、多量の気管内分泌物、MMP-9 の発現を認めた。気管内分泌物の構成成分は鑄型気管支炎に類似しており、MUC1 および MMP-9 が多量に発現しており、その病態に関与している可能性がある。

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

令和 5年 2月 22日

報告番号	乙 第 <b>1106</b> 号	氏 名	木村 献
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。)			
Histological characteristics of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in asthmatic murine model during A(H1N1)pdm09 infection. (A(H1N1)pdm09 に感染した喘息モデルマウスにおける MMP-9 と TIMP-1 の病理的特徴)			
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。)			
Histological characteristics of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in asthmatic murine model during A(H1N1)pdm09 infection. (A(H1N1)pdm09 に感染した喘息モデルマウスにおける MMP-9 と TIMP-1 の病理的特徴)			
掲載雑誌名 Pathology International 第72巻 第10号 P506~518 (2022年9月掲載)			
著者 Sasagu Kimura, Hiroki Yasudo, Atsunori Oga, Reiji Fukano, Takeshi Matsushige, Hiroki Hamano, Hideki Hasegawa, Noriko Nakajima, Akira Ainai, Hiroshi Itoh, Komei Shirabe, Shoichi Toda, Ryo Atsuta, Shunji Hasegawa			
(論文審査の要旨)			
【目的】 インフルエンザ A(H1N1)pdm09 (pdm09)感染は、気管支喘息患者で鋳型気管支炎などの急速な呼吸障害を引き起こした。重症化の病態として、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) および tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) に着目し、気管支喘息モデルマウス (喘息マウス) を用いて検討した。			
【方法】 BALB/c マウスに ovalbumin の皮下注射および吸入を行い、喘息マウスを作製した。pdm09 および A/Puerto Rico/8/34 (PR) (いずれもマウス馴化株) を喘息マウス、対照マウスにそれぞれ経鼻感染させた後3日と7日に検体採取した。気管支肺胞洗浄液 (BALF) および血清中 MMP-9, TIMP-1 濃度を測定した。肺組織は MMP-9 と TIMP-1 の発現を免疫染色で評価した。気管支は occludin、気管分泌物は MUC1 と MUC5AC の免疫染色で評価した。			
【結果】 pdm09 感染喘息マウスは、重症な肺炎と気管内分泌物を多量に認めた。MMP-9 と TIMP-1 は BALF、血清ともに pdm09 と PR 感染後に上昇し、免疫染色は肺炎部や血管、気管支で高発現した。さらに pdm09 感染喘息マウスの気管支内分泌物には好中球や好酸球を認め、MUC1 と MMP-9 が高発現した。また、occludin の発現は、pdm09 感染喘息マウスで低下した。			
【結論】 pdm09 感染喘息マウスで重症肺炎、多量の気管内分泌物、MMP-9 の発現を認めた。気管内分泌物の構成成分は鋳型気管支炎に類似しており、MUC1 や MMP-9 は、その病態に関与している可能性がある。			
本研究は、A(H1N1)pdm09 に感染した喘息マウスにおいて、重症肺炎や鋳型気管支炎合併の機序について初めて報告した論文である。よって、学位論文として価値あるものと認める。			