

令和 2 年 11 月 16 日

気道上皮の線毛運動は、インフルエンザウイルス感染の初期よりウイルスの体外排泄に貢献

<発表のポイント>

- ・ インフルエンザウイルスが気道に感染すると、早期より線毛運動が活性化してウイルス排泄に寄与することを世界で初めて見出しました。
- ・ この結果は、RNA ウイルス全般に対する気道の防御機構の解明に応用できると考えられ、現在猛威を振う COVID-19 に対する生体防御の一つを担っている可能性も推察されます。
- ・ ウイルス感染時における気道上皮の線毛輸送系の促進作用を詳細に解明することにより、線毛輸送系の促進をターゲットにした新たな創薬研究への発展が期待されます。

<概要>

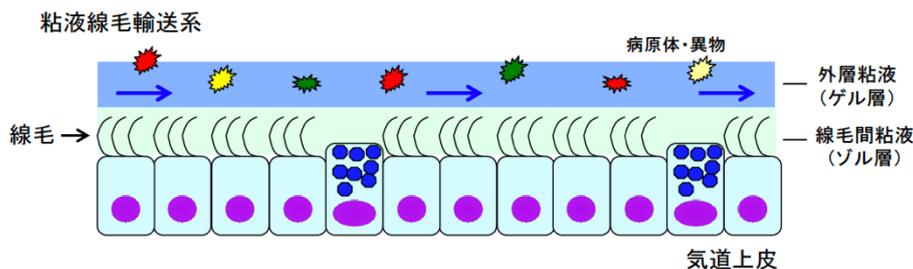
浜松医科大学内科学第二講座の神谷陽輔医員・藤澤朋幸助教・須田隆文教授らは、細胞分子解剖学講座（瀬藤光利教授）、ウイルス・寄生虫学講座（鈴木哲朗教授）、広島大学解剖学及び発生生物学講座（池上浩司教授）らとの共同研究により、インフルエンザウイルスが気道に感染すると、早期より線毛運動が活性化してウイルス排泄に寄与することを世界で初めて見出しました。これは、ウイルスが気道内に侵入した際、体外にいち早くウイルスを排泄するために生体が兼ね備えた重要な防御応答と考えられます。この研究成果は、国際学術雑誌「Respiratory Research」に 10 月 27 日に掲載されました。

<研究の背景>

ウイルス性呼吸器感染症は、乳幼児から高齢者まで日常的に罹患する疾患です。主たる原因ウイルスは、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、ライノウイルスなどの RNA ウイルスで、軽症のかぜ症候群や気管支肺炎だけでなく、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に代表される致命的な呼吸不全を来す重症例もみられます。しかし、これらのウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬の開発は未だ十分とはいえません。したがって、ウイルス性呼吸器感染症の予防や重症化を抑えるには、気道に進入したウイルスをいち早く体外に排出して感染拡大を抑える生体防御機構が極めて重要となります。

気道上皮とは、気管や気管支の内面を覆い気道に侵入する病原体と最初に接触する組織です。気道上皮には 200～300 本の線毛を持った線毛細胞が多く存在し、線毛は相互に共調運動して気道に侵入した病原体や異物を粘液と共に体外に輸送・排泄する役割を担っています。これは「粘液線毛輸送系」と呼ばれ、生体を外敵から守るための重要な気道の防御機構です。

ウイルス性呼吸器感染の際に感染の拡大を防ぐ為には、気道上皮の「線毛輸送系」が適切に働く必要があります。しかし、これまでウイルス性呼吸器感染症において、気道上皮の線毛運動や線毛輸送系がどのような影響を受けるかは明らかにされていませんでした。



<研究手法・成果>

本研究では、マウスより採取した気管組織を培養して、A型インフルエンザウイルスを気道上皮に感染させたのち、蛍光顕微鏡・高速ビデオカメラ等のイメージング技術を用いて気道の線毛運動と線毛輸送能を詳細に解析しました。

その結果、A型インフルエンザウイルス感染により、早期から気道上皮の線毛運動・線毛輸送系は促進することがわかりました。一方、インフルエンザウイルスに含まれるRNAを認識するトール様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 3を欠損したマウスより採取した気管組織を用いて同様の解析を行ったところ、A型インフルエンザウイルス感染による線毛運動・線毛輸送系の促進作用は観察されませんでした。また、A型インフルエンザウイルス感染は、気道上皮におけるアデノシン3リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 分泌を促進し、分泌されたATPの作用により線毛運動が亢進することがわかりました。

以上の結果より、A型インフルエンザウイルス感染において、感染早期よりTLR3を介して気道上皮の線毛運動・線毛輸送系が活性化することが明らかになりました。これは、侵入したウイルスを早期に体外に排泄するために、生体が兼ね備えた重要な初期防御機構の一つであると考えられます。

<今後の展開>

RNAウイルス感染に対する気道上皮の生体防御機構の解明

今回の研究により、インフルエンザウイルス感染において、気道上皮は感染初期より線毛輸送系を促進して、気道の生体防御に寄与することを明らかにしました。この結果は、インフルエンザウイルスだけでなくRNAウイルス全般 (コロナウイルス, ライノウイルスなど) に対する気道の防御機構の解明に応用できると考えられます。また、現在猛威を振るCOVID-19に対する生体防御の一つを担っている可能性も推察されます。

線毛輸送系の促進をターゲットにした新たな創薬基盤の構築

ウイルス感染時における気道上皮の線毛輸送系の促進作用は、生体が元来兼ね備えた感染初期における重要な防御応答と位置づけられます。このメカニズムを詳細に解明することにより、線毛輸送系の促進をターゲットにした新たな創薬研究に発展させることが可能となり、気道感染の予防や症状の悪化の抑制に貢献できると期待されます。

<発表雑誌>

Respiratory Research

<論文タイトル>

Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium.

<著者> (*研究責任者)

Yosuke Kamiya, Tomoyuki Fujisawa*, Mineo Katsumata, Hideki Yasui, Yuzo Suzuki, Masato Karayama, Hironao Hozumi, Kazuki Furuhashi, Noriyuki Enomoto, Yutaro Nakamura, Naoki Inui, Mitsutoshi Setou, Masahiko Ito, Tetsuro Suzuki, Koji Ikegami, and Takafumi Suda

(神谷陽輔、藤澤朋幸*、勝又峰夫、安井秀樹、鈴木勇三、柄山正人、穂積宏尚、古橋一樹、榎本紀之、中村祐太郎、乾直輝、瀬藤光利、伊藤昌彦、鈴木哲朗、池上浩司、須田隆文)

<研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、同細胞分子解剖学講座、同ウイルス・寄生虫学講座、広島大学解剖学及び発生生物学講座

<研究支援>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (科研費番号 19K08600) の支援によって行われました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座
〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1
助教 藤澤 朋幸

Tel: 053-435-2263

Fax: 053-435-2354

E-mail: fujisawa@hama-med.ac.jp

<参考図>

図1 A

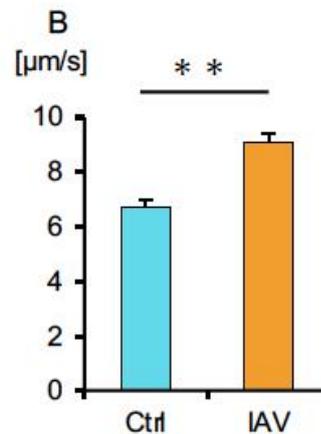
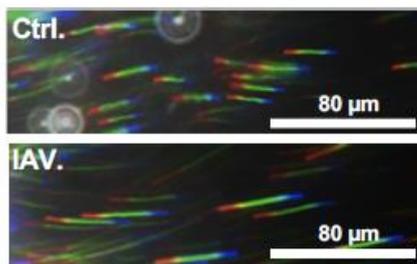


図1. A型インフルエンザウイルス感染による線毛輸送能の促進

線毛運動により作りだされる気管内腔の液体の流れを“蛍光ビーズの移動”として可視化し、ビーズの移動する距離と時間から流体移動速度を算出して線毛輸送能を評価した。

- A. 蛍光ビーズの移動の軌跡を撮影しトレース（4.4秒間）。ビーズの移動距離は、A型インフルエンザ感染（IAV）によりコントロール（Ctrl）と比較して延長した。
- B. A型インフルエンザ感染（IAV）により、流体移動速度はコントロール（Ctrl）と比較して増加した。

図2 A

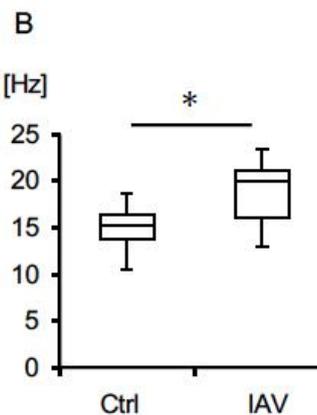
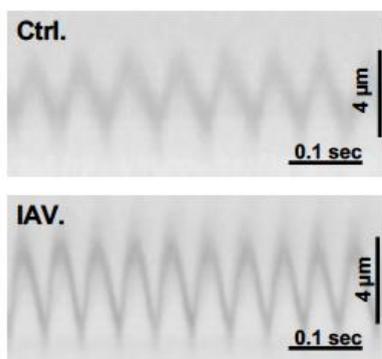


図2. A型インフルエンザウイルス感染による線毛打頻度の増加

線毛の動きを高速カメラ（300枚/秒）で撮影・解析し、線毛運動の周波数（線毛打頻度）を算出

- A. Kymographs : A型インフルエンザ感染（IAV）、コントロール（Ctrl）
- B. A型インフルエンザ感染（IAV）により、線毛打頻度はコントロール（Ctrl）と比較して増加した。