

氏名	長岡 義晴
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第4482号
学位授与の日付	平成29年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Local and Systemic Immune Responses to Influenza A Virus Infection in Pneumonia and Encephalitis Mouse Models (インフルエンザウイルスA感染による肺炎および脳炎マウスにおける、局所性および全身性の免疫応答の検討)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 加藤宣之 教授 草野展周

学位論文内容の要旨

インフルエンザウイルスは肺炎、脳炎／脳症など異なる臓器でさまざまな疾患を起こす。サイトカイン／ケモカインはその病態を考えるうえで重要な因子であるが、血清中の測定結果が肺あるいは脳など感染局所での免疫応答と関連しているかどうかは不明である。

A/WSN/33 (H1N1) ウイルスをマウスに経鼻接種して肺炎モデルを、頭蓋内接種して脳炎モデルを作成し、血清、気管支肺胞洗浄液 (BALF)、髄液中のサイトカイン／ケモカインを測定し、プロフィールをレーダーチャート上に視覚的に示した。

肺炎群では肺のみで、脳炎群では脳のみでウイルスの増殖を認めた。非感染群に比べ両群とも血清、BALF／髄液いずれにおいてもほとんどすべてのサイトカイン／ケモカインが有意に増加していた。プロフィールを比較すると、両群とも血清では類似していたが、局所検体 (肺炎群の BALF vs. 脳炎群の髄液) では相違が見られた。また肺炎群の血清 vs. BALF, 脳炎群の血清 vs. 髄液でもプロフィールは異なっていた。

以上より、局所の免疫応答を理解することは適切な治療戦略を考えるうえで重要だが、血液のみでは不十分であり感染局所から採取した検体 (BALF や髄液など) を調べる必要があると考えられた。

論文審査結果の要旨

インフルエンザウイルスは、肺炎、脳炎／脳症など異なる臓器で様々な疾患を引き起こす。サイトカイン／ケモカインは、それらの病態を考える上で重要な因子であるが、血清中の測定値が肺あるいは脳など感染局所での免疫反応と関連しているかどうかは不明であった。

本研究では、この点を明らかにするため、インフルエンザウイルス A/WSN/33(H1N1)株を C57BL/6 マウスに、経鼻接種にて肺炎モデル、髄腔内接種にて脳炎モデルを作成し、感染後3日目の血清、気管支肺胞洗浄液 (BALF)、髄液を採取し、サイトカイン/ケモカイン12種類を測定し、測定値のプロフィールをレーダチャート上で評価した。

その結果、感染群では、非感染群に比べて、血清、BALF、髄液とも有意に上昇した。また肺炎群と脳炎群の血清のプロフィールは類似したが、肺炎群 BALF と脳炎群髄液のプロフィールでは相違が認められた。また肺炎群の血清と BALF、脳炎群の血清と髄液でもプロフィールは異なった。

委員からは、本マウスモデルとヒトの病態との類似点と相違点、サイトカイン／ケモカインプロフィールの経時変化の可能性等について質問があり、本研究者は的確に解答した。

本研究は、インフルエンザの病態解明の上で、サイトカイン／ケモカインの測定は、血液のみでは不十分で、感染局所から採取した検体 (BALF や髄液) を調べる必要であることを、マウスモデルで示したものとして、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。