



分野: 生命科学・医学系 キーワード: インフルエンザ、免疫、神経ペプチド

## 神経ペプチドがインフルエンザ重症化に関わっていることを発見

### 【研究成果のポイント】

- 神経ペプチド NPY はインフルエンザウイルスの感染に伴って肺の貪食細胞で大量に産生されることがわかった。
- NPY とその受容体 Y1R はインフルエンザの重症化に関わっていることを見出した。
- 本成果は、インフルエンザの重症化の予防や重症インフルエンザの新しい治療法の開発につながることで期待される。

### ❖ 概要

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN) ワクチン・アジュバント研究センター(CVAR) 感染症態制御ワクチンプロジェクトの今井 由美子(いまい ゆみこ)プロジェクトリーダー(クロスアポイントメント:大阪大学蛋白質研究所 感染症態システム研究室 特任教授(常勤))らの研究グループは、大阪大学 蛋白質研究所 細胞システム研究室 岡田眞里子教授らとの共同研究で、通常交感神経終末から放出されることが知られている神経ペプチド NPY が、インフルエンザウイルス感染症では、肺の貪食細胞から大量に産生されることを見出しました。また NPY とその受容体 Y1R を貪食細胞で欠損させると、インフルエンザの重症化が抑えられることがわかりました。そのメカニズムとして、ウイルス感染によって NPY-Y1R 軸が活性化されると、サイトカインのネガティブフィードバック因子である SOCS3 の誘導を介して、ウイルス増殖の亢進と肺組織の過剰炎症が誘導され、インフルエンザが重症化することがわかりました。本成果は、インフルエンザの重症化の予防や重症インフルエンザの新しい治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、英国の学術雑誌『Nature Microbiology』に 11 月 20 日午前 1 時(日本時間)にオンライン掲載されました。

### ❖ 研究の背景

インフルエンザは、毎年冬季に流行する弱毒型のウイルスであっても、高齢者あるいはがん、肥満、糖尿病、喘息などの基礎疾患を有するヒトでは、生命に危険が及ぶほどに重症化して、集中治療室(ICU)で救命治療を行うも、死に至ることがあります。しかしながらこれまでにインフルエンザが重症化するメカニズムや重症化を抑える有効な治療法は確立されていません。

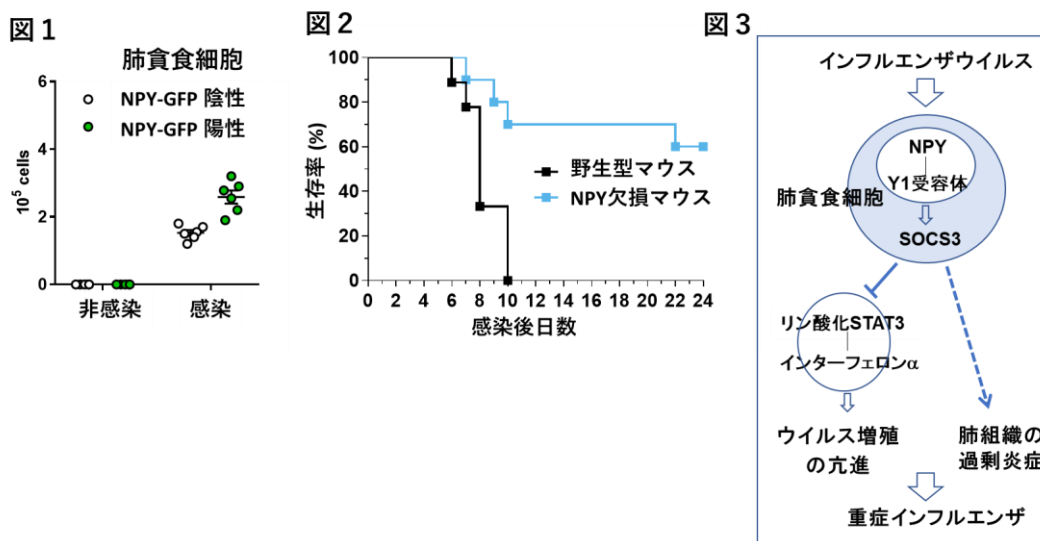
神経系と免疫系が相互に関連していることは知られていましたが、神経ペプチドがインフルエンザウイルス感染症の病態にどのように関わっているかは十分解明されていませんでした。神経ペプチド NPY は肥満、糖尿病、喘息などの病態に関わっていることは知られています。また NPY の受容体阻害薬は抗肥満薬として開発が進められています。しかしながら、NPY とその受容体がインフルエンザの重症化にどのように関わっているかは不明でした。一方、免疫応答など生体の恒常性の維持に必須のサイトカインのネガティブフィードバック因子である SOCS3 は強毒型の H5N1 インフルエンザウイルス感染症やエボラ出血熱などの病態に関わっていることは報告されていましたが、神経ペプチドとの関わりは不明でした。

### ❖ 本研究の内容

今回、今井プロジェクトリーダーらの研究グループは、重症インフルエンザウイルス感染症に罹患した NPY 遺伝子が活性化すると GFP 蛍光を発現するマウスを使って、インフルエンザウイルスの感染に伴って肺の貪食細胞から神経ペ

## Press Release

プチド NPY が大量に産生されることを見出しました(図 1)。また NPY とその受容体を貪食細胞で欠損させたマウスはインフルエンザの重症化が抑えられ、感染後の生存率が改善することがわかりました。(図 2) そのメカニズムとして、ウイルス感染によって NPY とその受容体 Y1R 軸が活性化されると、サイトカインのネガティブフィードバック因子である SOCS3 の誘導を介して、ウイルス増殖の亢進と肺組織の過剰炎症が誘導され、インフルエンザが重症化することがわかりました(図 3)。従って、貪食細胞における NPY-Y1R-SOCS3 経路は重症インフルエンザの新しい治療標的となる可能性が考えられました。また、NPY はインフルエンザの重症化のバイオマーカーとして有用であると思われ、これを指標にインフルエンザの重症化が予測される患者に対して重症化を阻止するような予防医療の確立に繋がる可能性が示唆されました。



### ❖ 本研究成果の意義

NPY とその受容体軸は重症インフルエンザの新しい治療標的となる可能性が示唆され、また NPY はインフルエンザの重症化のバイオマーカーとして有用であると考えられ、これを指標に重症化が予測される患者に対する先制医療の開発につながることを期待されます。

### ❖ 特記事項

本研究成果は、英国の学術雑誌『Nature Microbiology』に 11 月 20 日(火)午前 1 時 (日本時間)にオンライン掲載されました。

#### ❖ 論文タイトル:

“Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection”

#### ❖ 著者:

Seiki Fujiwara, Midori Hoshizaki, Yu Ichida, Dennis Lex, Etsushi Kuroda, Ken J. Ishii, Shigeyuki Magi, Mariko Okada, Hiroyuki Takao, Masahiro Gando, Hiroataka Imai, Ryujiro Hara, Herbert Herzog, Akihiko Yoshimura, Hitoshi Okamura, Josef M. Penninger, Arthur S. Slutsky, Stefan Uhlig, Keiji Kuba, Yumiko Imai

#### ❖ 掲載雑誌:

*Nature Microbiology* (ネーチャーマイクロバイオロジー)

また、本研究は、日本学術振興会科学研究費助成 KAKENHI 17H06179, 17K19693, 15H05978 を受けて行われました。

❖ 本件に関する問い合わせ先

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

ワクチン・アジュバント研究センター (CVAR)

感染症態制御ワクチンプロジェクト・プロジェクトリーダー

(クロスアポイントメント:大阪大学蛋白質研究所特任教授(常勤))

今井 由美子 (いまい ゆみこ)

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号

TEL: 072-641-9895

FAX: 072-641-9896

E-mail: [y-imai@nibiohn.go.jp](mailto:y-imai@nibiohn.go.jp)

URL: <http://www.nibiohn.go.jp/activities/regulation-intractable-infectious-diseases.html>