

報道関係者各位

2021年5月18日

国立成育医療研究センター

秋田大学

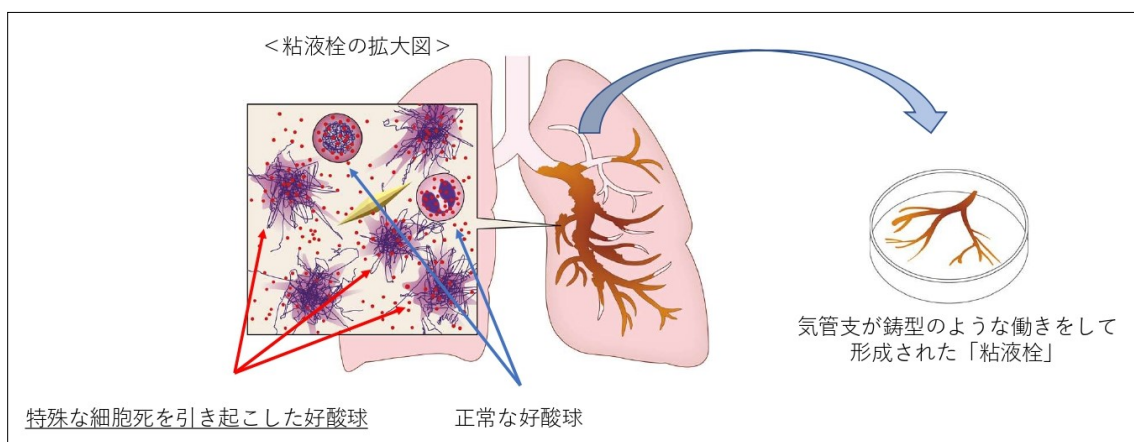
**粘液栓の形成メカニズムに好酸球の“特殊な細胞死”が関係
～インフルエンザ関連鑄型気管支炎の治療・予防法の確立に期待～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵 理事長：五十嵐隆）感染症科の宮入烈診療部長は、集中治療科の中川聡診療部長、同研究所免疫アレルギー・感染研究部の森田英明室長、秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座の植木重治准教授らとともに、インフルエンザ関連の「鑄型気管支炎」における粘液栓（粘り気が非常に強く濃い痰）の形成メカニズムを明らかにしました。

「鑄型気管支炎」は、粘液栓が“鑄型”のように気管支を閉塞、呼吸不全を急速に進行させ、時に死亡することもある稀な病態です。世界中で症例報告もあり、インフルエンザの合併症の中でも最重症の病態の一つとされていますが、これまで粘液栓が形成されるメカニズムは明らかにされていませんでした。

本研究では、国立成育医療研究センターに入院したインフルエンザ関連の鑄型気管支炎患者などを対象に、粘液栓の組織像の分析、血液を用いた血球の活性化などの測定を行いました。その結果、粘液栓の中で、白血球の一種である好酸球が過剰に活性化し、特殊な細胞死（Extracellular trap cell death；ETosis）を引き起こしていることが明らかになりました。この特殊な細胞死により細胞核から放出される網状DNAは、非常に粘り気が強いことが知られていて、「鑄型気管支炎」の粘液栓形成に関係している可能性が示唆されました(図1)。今後は症例を集積し、さらに研究を進めることで「鑄型気管支炎」の治療法や予防法の確立へ結びつくことが期待されます。

本研究成果は、2021年5月12日にアメリカの医学雑誌『CHEST』で公開されました。



【図：気管支における好酸球の特殊な細胞死について】

【プレスリリースのポイント】

- インフルエンザ関連「鑄型気管支炎」の粘液栓形成に、好酸球の特殊な細胞死 (ETosis) が関与していることを明らかにしました。
- 「鑄型気管支炎」は、インフルエンザに罹患した小児患者における合併症として世界中で報告されており、死亡例もあることから、粘液栓形成のメカニズムの解明が待たれていました。
- さらに研究を進め、ETosis を引き起こす因子を明らかにできれば、インフルエンザ関連「鑄型気管支炎」の治療・予防法を確立できると期待されます。

【研究の背景】

「鑄型気管支炎 (Plastic bronchitis, 以下 PB)」は、非常に粘性の高い痰である粘液栓によって気管支が閉塞され、急速に進行する呼吸不全を引き起こす稀な病態です。

2009年新型インフルエンザの世界的流行の際、世界中からインフルエンザに罹患した小児における PB 発症例の報告がありました。国立成育医療研究センターの感染症科では、2018年にも 6 例の PB 症例を調査し、検出されたインフルエンザウイルスに明らかな変異はなく、病原性が増したウイルスの存在は考えにくいことを示しました。さらに、PB 発症患者の多くに、喘息や食物アレルギーなどアレルギー疾患の既往があり、アレルギー素因が PB 発症のリスクとして考えられることも報告しています。

PB で気管支を閉塞させる粘液栓の形成に何らかの免疫学的なメカニズムの関与が示唆されていましたが、これまで詳細は明らかになっておらず、その解明が待たれていました。

アレルギー性の炎症などで好酸球が過剰に活性化すると、好酸球は ETosis と呼ばれる特殊な細胞死を起こします。ETosis では細胞核の崩壊とともに、非常に粘り気の強い網状の DNA (病原体を効率的に補足することができるため、細胞外トラップ = Extracellular traps ; ETs と呼ばれている) が細胞外へ放出されます。しかし、この ETs が過剰に放出されると、分泌物 (痰など) の粘性を上昇させることが報告されています。

【研究概要、結果】

研究期間：2019年9月～2020年3月

研究対象：

- ・インフルエンザウイルスに感染・重症化し、鋳型気管支炎の確定診を受けた小児患者3名。
- ・インフルエンザウイルスに感染・重症化したものの、鋳型気管支炎を発症していない小児患者4名。
- ・血球の活性化の度合いについては、12歳から13歳の健常児のデータを使用。

研究方法：・鋳型気管支炎を発症した患者から採取した粘液栓の組織像の分析。
・末梢血を用いたサイトカイン^{※1}・ケモカイン^{※2}、血球の活性化の度合いを測定し、「鋳型気管支炎」を発症した患者と、そうでない患者などを比較。

※1 サイトカイン：感染症などを契機として、免疫細胞から分泌されるタンパク質の総称。細胞の増殖、分化、細胞死など、細胞間の情報伝達の役割があります。

※2 ケモカイン：サイトカインの一種で、主に白血球を炎症箇所に集める働きがあります。

研究結果：

「鋳型気管支炎」を発症した患者では、粘液栓の中での好酸球の“特殊な細胞死”が確認されました。これは、粘液栓の形成に“特殊な細胞死”が関係していることを示唆しています。また、急性期の末梢血の解析では、12歳～13歳の健常児のデータに比べて好酸球を活性化させるサイトカインである「インターロイキン5 (IL-5)」の上昇も認めました。

【今後の展望・発表者のコメント】

本研究により、粘液栓形成に ETosis が関与していることが分かりました。今後はさらに症例を集積して研究を進めることで、治療法や予防法の確立に結び付くことが期待されます。

【発表論文情報】

英文タイトル：Eosinophil extracellular traps (EETs) in the casts of plastic bronchitis associated with influenza virus infection

和文タイトル：インフルエンザ関連鑄型気管支炎の粘液栓における好酸球の細胞外トラップ

<著者名>

吉田美智子¹⁾，宮原瑤子²⁾，折茂圭介³⁾，河野直子¹⁾，成田雅美⁴⁾，大矢幸弘⁴⁾，松本健治³⁾，中川聡²⁾，植木重治⁵⁾，森田英明³⁾，宮入烈¹⁾

<所属>

- 1) 国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科
- 2) 国立成育医療研究センター手術・集中治療部 集中治療科
- 3) 国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー・感染研究部
- 4) 国立成育医療研究センター アレルギーセンター
- 5) 秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座

掲載誌：CHEST

DOI：10.1016/j.chest.2021.05.001.

参考資料：

Ikari K et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021. Doi: 10.1164/rccm.202012-4374IM.

<本リリースに関する連絡先>

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
広報企画室 近藤・村上
電話：03-3416-0181（代表） Email: koho@ncchd.go.jp

国立大学法人 秋田大学大学院医学系研究科
総合診療・検査診断学講座 准教授 植木重治
電話：018-884-6209 Email: shigeh@hos.akita-u.ac.jp