

ヒトインフルエンザウイルスによる腸管感染の証明： 臨床病理学的特徴の解析および発症メカニズムの解明

京都府立医科大学大学院 医学研究科 消化器内科学／感染病態学
助教（併任） 廣瀬 亮平

はじめに

季節性インフルエンザウイルス (IAV/IBV) 感染者の糞便からウイルスやRNAが検出され、腸管感染の可能性が以前より報告されている。一方、IAV/IBVは消化管内環境に脆弱で速やかに分解・不活化されるため、糞便からのウイルスやRNA検出の意義・メカニズムは不明であった。本研究では、ウイルスやRNAが消化管内環境で分解・不活化されず糞便から検出されるメカニズムを解明し、更に腸管上皮細胞への感染の可否について評価した。

結 果

粘液（人工粘液・ヒト喀痰）とIAV/IBVを混和した上で、人工胃酸・胆汁酸によってウイルスやRNAが不活化・分解されないか評価を行った。

その結果、粘液の存在しない通常条件下では、ウイルスは人工消化液で速やかに不活化され、ウイルスRNAも2時間以内に検出感度以下まで分解された。一方、ウイルスは低粘度粘液存在下では通常条件下と同様に不活化されたが、粘度が上がるにつれ不活化されないウイルスの割合が増加し、最終的に高粘度条件下では4時間以上にわたりウイルスは生存し続けた（図1・2）。また、ウイルスRNAにおいても低粘度条件下では通常条件下と同様に分

図1 人工胃液条件下でのIAV /IBV不活化試験

人工粘液+ウイルスの混合物と人工胃液を1時間反応後、titerを計測しウイルスの生存率を解析した。

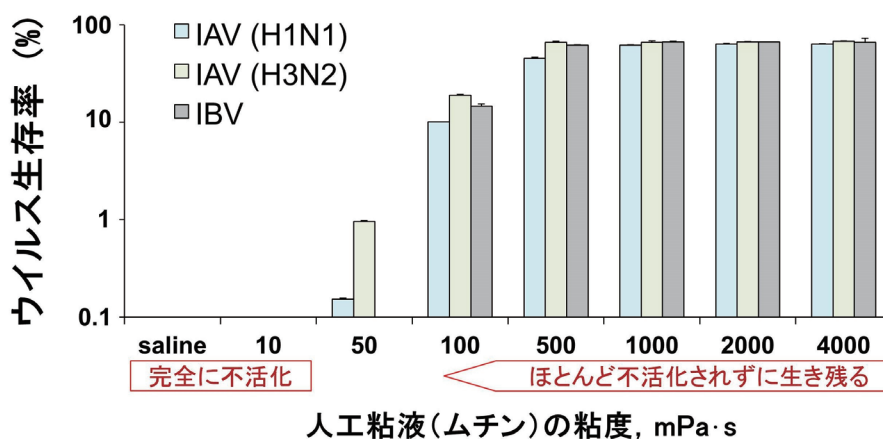


図2

人工胆汁腩液条件下でのIAV /IBV不活化試験

人工粘液+ウイルスの混合物と人工胆汁腩液を1時間反応後、titerを計測しウイルスの生存率を解析した。

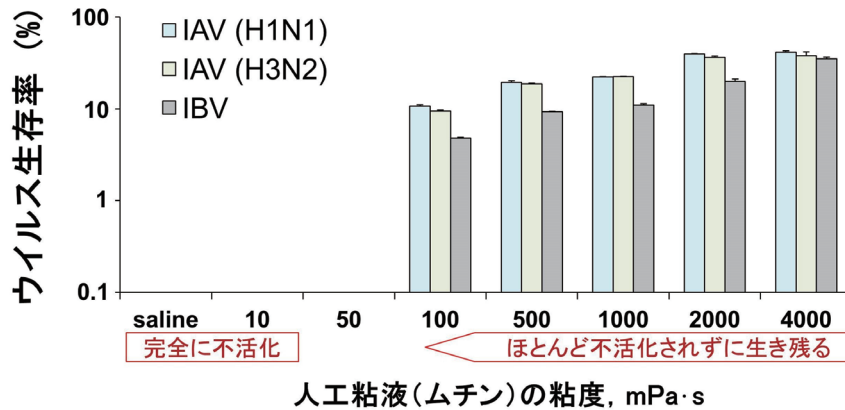
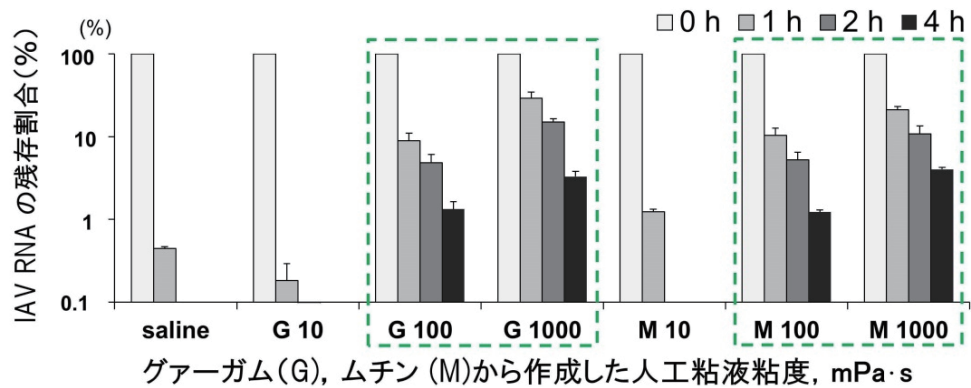


図3

人工胃液・胆汁腩液条件下でのIAV RNAの耐性評価

人工粘液+IAVの混合物と人工消化液を1-4時間反応させ、RNA定量を行った。



解されたが、高粘度条件下では4時間以上にわたり分解されずに検出され続けた(図3)。

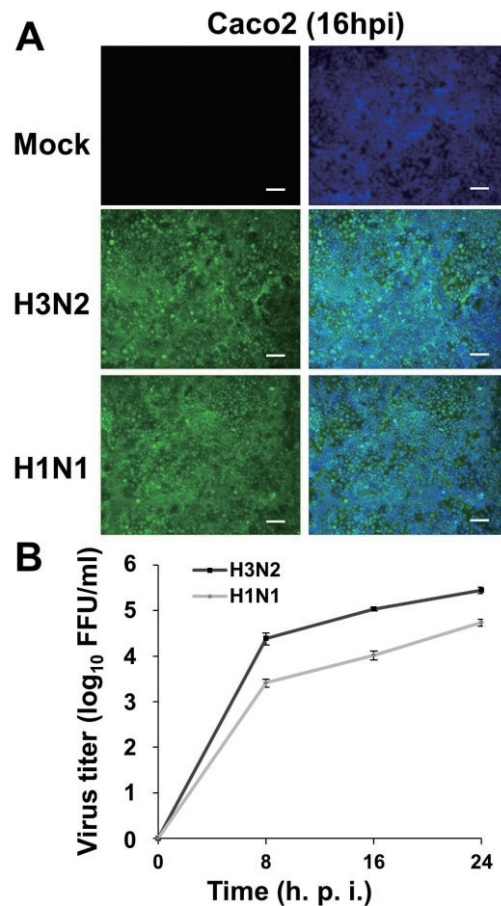
さらにヒト結腸癌由来細胞とヒト小腸・大腸初代細胞を用いてIAV/IBV感染実験を行った。その結果、ヒト結腸癌由来細胞 (Caco2細胞)、ヒト小腸・大腸初代細胞の感染実験ではともにIAV/IBVの感染が認められ、さらにCaco2細胞ではウイルスの増殖も確認された(図4)。

考 察

IAV/IBVは外部環境に対しては非常に脆弱であるとの認識があり、外部環境に対する耐性の評価についてはあまり研究がなされていなかった。今回の研究で、取り巻く環境の粘性が上昇することによりIAV/IBVの外部環境に対する耐性が上昇することが明らかになった。

今回、我々は上気道で感染・増殖した高力価のIAV/IBVを含んだ痰や鼻汁を嚥下するモデルを考案し、IAV/IBV感染者の便からウイルスRNAや感染力を保ったウイルス粒子が検

図4



出されるメカニズムを解明した。糞便からウイルスRNA検出や分離培養された以前の報告は、単純なコンタミによるものではなく、経口的に侵入し（嚥下し）腸管を通過したウイルスが糞便から検出されたことを示唆している。

また、このメカニズムはIAV/IBVが感染力を保ったまま腸管に到達する可能性を指摘しており、IAV/IBVのヒト腸管感染の可能性を調査する上で大きく貢献するものと思われる。

さらにヒト結腸癌由来細胞とヒト小腸・大腸初代細胞を用いたIAV/IBV感染実験では、IAV/IBVが感染力を保ったまま腸管に到達した場合、ヒト腸管で感染を起こす可能性が示唆された。我々は現在このメカニズムを発展させ、IAV/IBVのヒト腸管への感染の可能性について調査中である。

要 約

上気道で感染・増殖したIAV/IBVは、粘性の高い痰や鼻汁に閉じ込められることにより消化管内環境で不活化されずに感染力を保ったまま小腸・大腸に到達し、腸管上皮細胞で感染が成立する可能性が本研究より示唆された。

文 献

- 1, Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Watanabe Y, Yasuda H, Konishi H, Itoh Y. Viscosity is an important factor of resistance to alcohol-based disinfectants by pathogens present in mucus. *Scientific Reports*, 7:13186, 2017.
- 2, Hirose R, Nakaya T, Daidoji T. Additional comments: Long term detection of seasonal influenza RNA in faeces and intestine. *Clinical Microbiology and Infection*. 23: 273 – 274, 2017.
- 3, Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Watanabe Y, Yasuda H, Konishi H, Itoh Y. Mechanism of human influenza virus RNA persistence and virion survival in feces: mucus protects virions from acid and digestive juices. *Journal of Infectious Diseases*, 216:105 – 109, 2017.
- 4, Hirose R, Daidoji T, Naito Y, Watanabe Y, Arai Y, Oda T, Konishi H, Yamawaki M, Itoh Y, Nakaya T. Long term detection of seasonal influenza RNA in faeces and intestine. *Clinical Microbiology and Infection*, 22: 813, e1 – 7, 2016.