

●総 説●

## 重症型インフルエンザの病態生理

今井由美子

キーワード：新型インフルエンザ，急性呼吸不全，宿主応答，RNAiスクリーニング，ノックアウトマウス

### 要 旨

2009年、今世紀初のインフルエンザのパンデミック、新型インフルエンザが発生した。新型インフルエンザ(H1N1)は弱毒型であるが、小児や基礎疾患のある人を中心に重症化した症例が報告された。一方、強毒型のH5N1鳥インフルエンザが、次のパンデミックを引き起こすリスクは依然として続いている。ウイルス感染症が重症化した場合は、集中治療室(ICU)において救命治療が必要となるが、残念ながら今のところ決め手となるような有力な治療法がない。本章ではインフルエンザが重症化するメカニズムに関して、RNAiスクリーニング、ゲノム解析、マウス遺伝学などの近年技術進歩の目覚ましい手法を活用したインフルエンザ研究に焦点を当てて、最近の知見を中心に述べる。

### はじめに

2009年の新型インフルエンザ(H1N1)は弱毒型であるが、小児、あるいは、糖尿病、喘息などの基礎疾患のある人を中心に重症化し、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、心筋炎、脳炎などを引き起こした。重症例の中には少数ではあるが、体外式膜型人工肺(ECMO)を必要とするような超重症型のものも含まれていた。加えて、アジアを中心に世界中へ拡がりを見せている強毒型のH5N1鳥インフルエンザが、ヒトの世界で次のパンデミックを引き起こすリスクは依然として続いている。インフルエンザウイルスがヒトにおいて強い病原性を発現し、重症化した場合は、集中治療室(ICU)において救命治療が必要となるが、残念ながら今のところ決め手となるような有力な治療法がない。ウイルスが侵入した宿主細胞では、ウイルス粒子との相互作用から様々なシグナル伝達系が動き出し、これらがインテグレートされた形での生命現象を感染現象と呼ぶ。このシグナルバランスが破綻し、ウイルスと宿主

の攻防において、ウイルスの力が宿主の防御力より強くなった時、病原性が発現し感染症が発症する。インフルエンザに対して効果的な予防法、治療法、とりわけ重症例に対する有効な治療法を確立するには、ウイルス側の因子とともに、ウイルスと宿主の相互作用、宿主応答機構の分子レベルの解明が重要である(図1)。

本章ではまずインフルエンザウイルスの特徴について、次いでRNAiスクリーニング、ゲノム解析、マウス遺伝学などの近年技術進歩の目覚ましい手法を活用したインフルエンザの重症化に関する研究について、新型インフルエンザ(H1N1)、H5N1鳥インフルエンザに焦点を当て、最近の知見を中心に述べたい。

### I. インフルエンザウイルスの特徴

#### 1. 構造と増殖機構

インフルエンザウイルスはオルソミクスウイルス科に属するエンベロープを持つウイルスで、マイナス極性の1本鎖RNAをゲノムに持つ。エンベロープ上の抗原であるヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)は、中和抗体の産生を誘導し、抗原性の違いからHAは16の亜型に、NAは9の亜型(N1～N9)に

分けられる。ウイルスは粒子の中心に8文節からなるウイルスゲノム (RNA) を持ち、これがHA、NA、PB1、PB2、PA、NP、NA、M1、M2、NS1、NS2 といったウイルスタンパク質をコードしている。ウイルスは宿主システムを利用してこれらの遺伝情報を子孫ウイルスに伝える。従って、ウイルスの増殖には宿主因子が不可欠である。具体的には、インフルエンザウイルスの増殖は、HA が宿主の細胞表面の受容体であるシアル酸に結合することによって始まる (吸着)。吸着したウイルスは細胞内に取り込まれ (侵入)、そ

の後エンドゾームという細胞内器官で、膜融合が起きて、ウイルス RNA が細胞質内に放出される (脱殻)。放出された RNA は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼという酵素のはたらきで細胞質内あるいは核内で、子孫ウイルスの部品にあたるウイルス蛋白質とゲノムを合成する。これらが細胞膜に移行して細胞表面で新しいウイルスが組み立てられ、これがノイラミニダーゼ (NA) の働きで切り出され (出芽) 子孫ウイルスが細胞外に放出される (図2)。

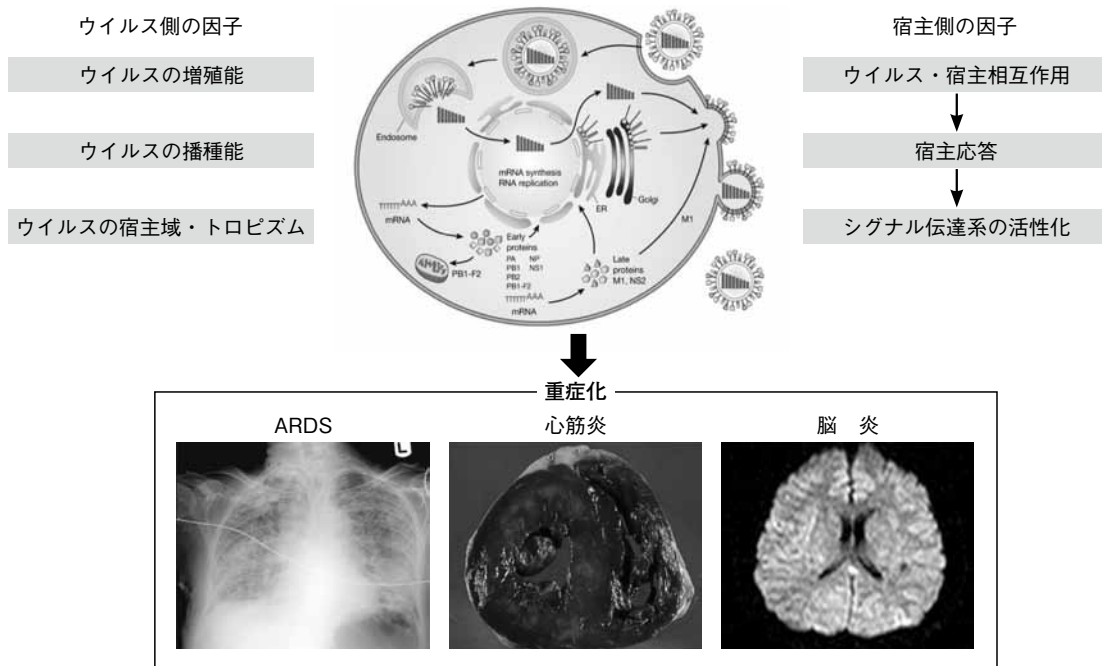


図1 インフルエンザの重症化に関与する因子

インフルエンザの重症化には、ウイルスの増殖能、播種能、宿主域やトロピズムといったウイルス側の因子とともに、ウイルスと宿主の相互作用によって引き起こされる宿主応答、シグナル伝達に関わる宿主側の因子が関与している。

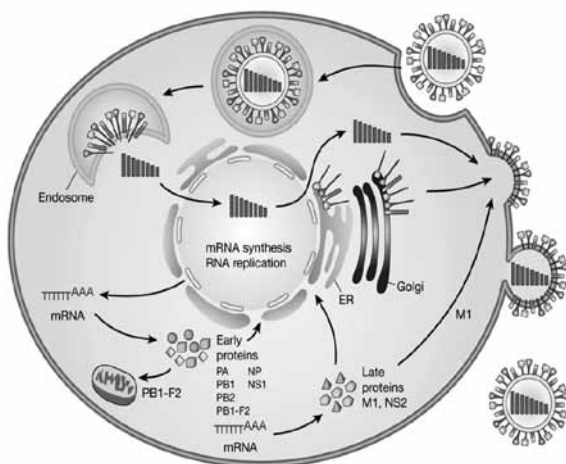


図2 インフルエンザウイルスの増殖

インフルエンザウイルスの増殖は、ヘマグルチニンが宿主の細胞表面の受容体に結合することによって始まる (吸着)。吸着したウイルスは細胞内に取り込まれ (侵入)、その後エンドゾームで、膜融合が起きて、ウイルス RNA が細胞質内に放出される (脱殻)。放出された RNA は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの働きでウイルス蛋白質とゲノムを合成する。これらが細胞膜に移行して細胞表面で新しいウイルスが組み立てられ、これがノイラミニダーゼの働きで切り出され (出芽) 子孫ウイルスが細胞外に放出される。

(www.nature.com/nature/journal/v4...\_F2.html より抜粋)

## 2. 新型インフルエンザの出現とウイルス変異

インフルエンザウイルスのように分節を持つウイルスでは、一つの細胞に同種の異なったウイルス株が混合感染すると、親ウイルスの遺伝子分節が混ざり合って子ウイルスに取り込まれることがある。これをリアソートメントと呼び、新型インフルエンザウイルスの出現はこの機序によるものである。新型インフルエンザは、それ以前に流行していたヒト、鳥、ブタのインフルエンザウイルスがブタに混合感染し、リアソートメントを起こして新しいタイプのウイルスが出現し、これがヒトからヒトに感染する能力を有して新型インフルエンザウイルスとなったものである(図3)。また、インフルエンザウイルスはHAやNAに変異が起きやすいことが知られている。インフルエンザウイルスが、毎年のようにヒト世界で流行を引き起こすのは、HAやNAの抗原変異が起るために、以前に流行していたウイルス株に対する抗体を持っていても、もはやウイルスを中和できないためと考えられている。このように、リアソートメントによって出現した新型インフルエンザウイルスは、HAやNAを中心に抗原変異を起こして、どんどん性質を変化させヒトの世界で

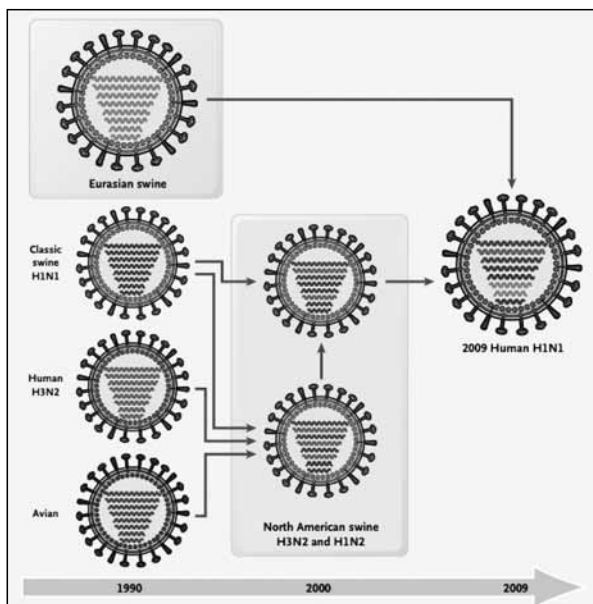


図3 新型インフルエンザウイルスの出現

新型インフルエンザ(2009年型H1N1)は、それ以前に流行していたヒト、鳥、ブタのインフルエンザウイルスがブタに混合感染し、リアソートメントを起こして新しいタイプのウイルスが出現し、これがヒトからヒトに感染する能力を有して新型インフルエンザウイルスとなったものである。

([www.virology.ws/2009/06/29/reass...genome/](http://www.virology.ws/2009/06/29/reass...genome/)より抜粋)

サバイバルしている。

## II. インフルエンザウイルスと宿主の相互作用に関するRNAiスクリーニング

ウイルスは宿主の細胞内小器官を利用して増殖するので、ウイルスの増殖は宿主因子に依存している。近年技術進歩の目覚ましいゲノムワイドのRNAiスクリーニングなどの手法を活用して、世界各国の研究グループが、インフルエンザウイルスと宿主の相互作用に焦点を当てた研究を展開している。最近ショウジョウバエの遺伝子に対するRNAiライブラリーを用いて、インフルエンザウイルスの増殖に関わる宿主因子の網羅的スクリーニングが行われた。その結果、約110個の遺伝子が、ウイルスの増殖を抑えることが分かった<sup>1)</sup>。またヒト由来のsiRNAライブラリーを用いたウイルス増殖に必要な宿主因子を同定するためのスクリーニング<sup>2, 3)</sup>、さらに酵母ツーハイブリッド解析<sup>4)</sup>から得たデータをもとにインフルエンザウイルス蛋白質と相互作用する宿主蛋白質のマップが報告された。これら複数のスクリーニングで同定されているヒト遺伝子に着目し、その分子機能について調べたところ、核酸結合蛋白質、キナーゼ、転写因子、リボソーム蛋白質、mRNAのスプライシングに関わる蛋白質、また翻訳開始や遺伝子発現調節、ゴルジ—小胞体間輸送などの細胞内イベントに関わる遺伝子が多く含まれていることが分かった<sup>5)</sup>。このような大規模スクリーニングは、宿主因子探索のための貴重な第一歩である。今後同定された宿主因子を中心にその機能の解析が行われ、インフルエンザにおける役割が解明されることが期待される。

## III. インフルエンザ重症化に関するヒト遺伝子多型解析

インフルエンザ脳症の主たる病態は、血管内皮細胞の膜透過性亢進に基づく脳浮腫と脳圧の異常亢進で、エネルギー源として脂肪酸を優位に利用する乳幼児期に多く発症する。木戸らのグループは、我が国のインフルエンザ脳症死亡患者、ハンディキャップ児患者の中で最も高率に見られる遺伝子多型が、ミトコンドリアの長鎖脂肪酸代謝酵素のcarnitine palmitoyl transferase II (CPT-II)の温度感受性(熱不安定性)遺伝子多型であることを見出した<sup>6, 7)</sup>。インフルエンザに感染す

ると、糖代謝による ATP 産生が減少して、その代償として脂肪代謝経路が活性化して、脂肪酸代謝に依存した ATP 産生系が優位な状態になる。脂肪酸代謝経路の酵素に遺伝子多型による弱点を持った患者では、代謝変動に耐えることができなくなってエネルギークライシス状態になると推定される。高熱持続による酵素の熱失活で細胞の ATP、 $\beta$ -酸化レベルが 50% 以下になると、脳、心臓、肺の血管内皮細胞で“エネルギークライシス”が生じ、急速な血管内皮細胞の膜透過性の亢進、浮腫が生じると考えられる。CPT-II の温度感受性遺伝子多型の中で日本人にしか報告のない多型が F352C、V605L で、日本人でインフルエンザ脳症が多発すると関連がある可能性があると考えられている。エネルギー代謝の低下によって細胞内 ATP プールがある閾値以下にまで下がると、急速な浮腫、それに伴う末梢循環不全が起きて、最終的には多臓器不全へと発展する。脳の神経細胞のエネルギー代謝は、糖とケトン体に依存しており、脂肪に依存することはないが、脳を含めた全身の血管内皮細胞の脂肪酸代謝障害による ATP レベルの低下が、血管内皮細胞傷害を増悪させるリスク因子として、大きな影響を与えると推定される。

#### IV. 動物モデルを用いたインフルエンザ重症化に関する研究

マウス、サル、フェレットに新型インフルエンザウイルスを感染させると季節性インフルエンザウイルスに比較して下部気道でのウイルス増殖や肺でのサイトカイン産生の亢進を引き起こし、重症化するものが増える<sup>8~10)</sup>。しかし、この重症化は H5N1 ウイルスや 1918 年ウイルスに比較するとそれほど重篤ではない。これらの動物に H5N1 ウイルスや 1918 年ウイルスを感染させると肺病理所見の著明な悪化や死亡率の上昇ならびに制御範囲を逸脱したサイトカイン産生が見られる<sup>11~13)</sup>。そこで、サイトカインシグナルに関連した遺伝子を欠損させたマウスを用いた研究が行われている。IL-1 受容体あるいは I 型インターフェロン欠損マウスは H5N1 ウイルス感染に伴う生存率が悪化し<sup>13)</sup>、MX1 遺伝子が H5N1 ウイルスや 1918 年ウイルスに対する感染防御に関与していることがわかった<sup>14)</sup>。フェレットでは、毒性の高いウイルス株では IFN 応答が減弱し鼻腔液中の IL-6 産生反応が亢進した<sup>13)</sup>。一方、

IL-17 遺伝子欠損 (KO) マウスでは野生型 (WT) マウスに比べウイルス価は高かったものの、生存率は改善し、炎症性サイトカイン・ケモカインの産生は低下し、肺組織の炎症は軽減した<sup>15)</sup>。TNF- $\alpha$  受容体欠損マウスや TNF- $\alpha$  中和抗体の投与で生存率には差を認めなかったものの、H5N1 鳥インフルエンザによる体重減少は改善した<sup>13)</sup>。これらの結果からは、炎症性サイトカインの過剰産生、いわゆるサイトカインストームはインフルエンザの重症病態の特徴ではあるものの、個々のサイトカイン産生を抑制しても病態の改善には必ずしも繋がらないことが示唆された。

我々のグループは、インフルエンザに感染して重症化した患者が ICU で人工呼吸等の集中治療を受ける状態を再現するマウス ICU モデル (図 4) を独自に樹立し、これを用いてインフルエンザの重症化のメカニズムに関する研究を行っている。具体的には、麻酔下のマウスに気管チューブを挿入しマウス用人工呼吸器に接続し、これと連動してコンピューターで制御されている呼吸機能解析システムで呼吸機能「エラストランス」(単位体積当たりの圧変化) を測定する。この状態で、気管チューブを介して肺内にインフルエンザウイルスを投与するとエラストランスは経時的に増加し呼吸機能が悪化し、肺病理検査で典型的な ARDS 急性期の肺病理像

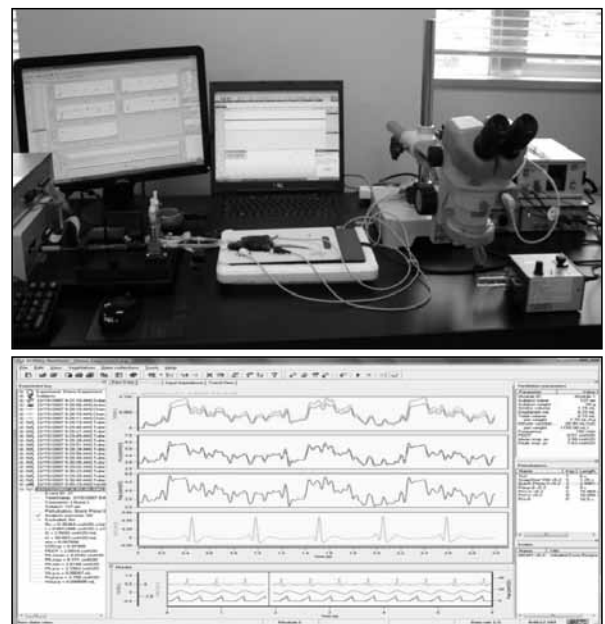


図 4 マウス ICU システム

ARDS 患者が集中治療室 (ICU) で治療を受ける様子を実験室でマウスを用いて再現し、急性期 ARDS を解析することができる。

を示す。すなわち、本システムによりインフルエンザによるARDSの急性期の病態をリアルタイムに解析することができる。このモデルの感染肺組織で遺伝子発現解析を行ったところ、炎症性サイトカインが著しく発現上昇しており、さらにバイオインフォマティクスを用いた解析では、Toll様受容体経路の有意な活性化が認められた。一方、1918年のスペイン風邪で死亡したヒトのサンプルからスペイン風邪ウイルスの組換えウイルスが新しく作製されたが、このウイルスをマウスに感染させると同じく重篤な呼吸不全が惹起される<sup>16)</sup>。このスペイン風邪ウイルスに感染したマウス肺組織を用いた遺伝子発現解析においても、同様にIL-6経路ならびにToll様受容体経路の活性化が認められた<sup>17)</sup>ことから、Toll様受容体経路がインフルエンザの重症化に共通して関与しているのではないかと考えられた。そこで我々は、Toll様受容体関連遺伝子欠損マウスを用いてH5N1鳥インフルエンザによるARDSモデルで解析を行った。その結果、TLR4、TRIF、あるいはマクロファージ特異的TRAF6欠損マウスでは肺傷害の著明な改善を認め、さらにその下流のNF- $\kappa$ Bの活性化および炎症性サイトカインの産生も低下を認めた<sup>18)</sup>。

通常、TLR4はLPSで活性化されるが、これらの呼吸不全はLPSによるTLR4経路の活性化では説明できなかった。H5N1インフルエンザをはじめとした強毒型では、強度の酸化ストレスによって損傷を受けアポトーシスを起こしたマクロファージなどのdying cell由来の酸化リン脂質がDamage associated molecular patterns (DAMPs)として作用して、TLR4-TRIFを介して、サイトカインの過剰産生を誘導し、病態を増悪させていることがわかった<sup>18)</sup>。さらにこの酸化リン脂質はH5N1鳥インフルエンザあるいはSARSに感染して死亡したヒトの肺でも過剰に産生されていた<sup>18)</sup>。つまり、強毒型のインフルエンザウイルスは、本来感染に対して防御的に働いている自然免疫を過剰に活性化して、肺傷害の重症化を増幅させていることがわかった(図5)。

### V. インフルエンザ重症化に関するヒトの検体を用いた研究

通常気道上皮細胞あるいは肺泡マクロファージにおけるウイルスの感染によってインフルエンザの呼吸器症状が引き起こされる。一方、免疫応答に伴ったIL-6やTNF- $\alpha$ をはじめとした炎症性サイトカインが発熱

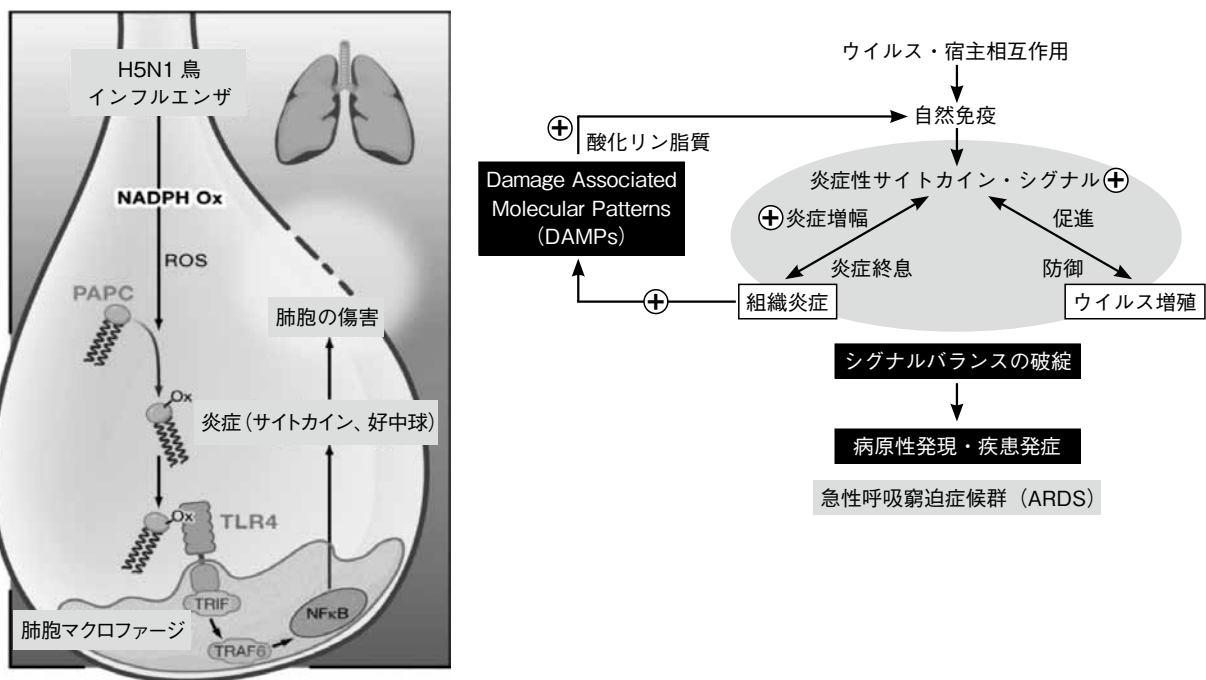


図5 自然免疫の過剰応答によるH5N1鳥インフルエンザの重症化  
酸化リン脂質を介したToll様受容体(TLR4)-TRIF-TRAF6-NF- $\kappa$ Bの活性化による炎症誘導、肺胞傷害(左)とDamage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)によるARDS悪性サイクルの概念(右)。

や筋肉痛などの全身症状の出現に関与している。これらのサイトカインレベルはインフルエンザ重症患者の入院期間の長さとの正の相関を示した<sup>13)</sup>。また自然免疫の破綻や凝固系の異常はインフルエンザによる急性壊死性脳症の合併<sup>19)</sup>、心筋梗塞や心血管系病変による死亡<sup>20)</sup>と関連していることが報告されている。二次的な細菌感染の合併は季節性インフルエンザ、1918年のインフルエンザ(スペイン風邪)<sup>21)</sup>、あるいは新型インフルエンザ<sup>22)</sup>の死亡率を大きく左右しているが、H5N1鳥インフルエンザの死亡率にはあまり関係していなかった<sup>23)</sup>。また、インフルエンザでは、他のウイルス感染症と同様に血球貪食症候群(Hemophagocytic syndrome)を合併することがある。同症候群は、マクロファージの血球貪食能の亢進、高サイトカイン血症、高トリグリセライド血症を特徴とするが、重症化すると敗血症様の重篤な病態を示す。

とりわけ新型インフルエンザでは、上部気道における臨床症状とウイルス価の変動は季節性インフルエンザと違いがなかったが、重症の新型インフルエンザではウイルス価の上昇が遷延し、血漿中のサイトカインが高値をとった<sup>24)</sup>。季節性インフルエンザと同様に、新型インフルエンザの重症化は妊娠、呼吸・循環器疾患の合併や免疫不全状態と深く関連していた。肥満は、過去のインフルエンザのパンデミックや季節性インフルエンザの重症化の危険因子としては認識されていなかったが、新型インフルエンザの危険因子となっている<sup>25)</sup>。また、新型インフルエンザで死亡したヒトの剖検所見では、気管支や細気管支の強い炎症、びまん性肺障害(DAD)、出血性肺浮腫が見られた。成人剖検例の半数で二次的な細菌感染が認められた。ウイルス抗原は気管支・細気管支の上皮細胞、I型、II型肺胞上皮細胞、および肺胞マクロファージで検出された<sup>22)</sup>。これらの所見は1918年や1957年にパンデミックを起こしたインフルエンザあるいは重症の季節性インフルエンザで死亡した患者の剖検でも認められている<sup>21)</sup>。一方、H5N1鳥インフルエンザに感染した患者では気道サンプルでのウイルス価が高く、ウイルス価の上昇が遷延し、血漿中の炎症性サイトカインあるいはケモカインの値は著しい高値をとった。ウイルスによる直接的な細胞毒性、下部気道に強いウイルスの組織親和性、自然免疫の過剰応答がH5N1鳥インフルエンザの重症化に関与していることが報告されている

が、その詳細は、他の総説を参考にされたい<sup>12, 13)</sup>。

## VI. インフルエンザの治療薬

日本で抗インフルエンザ薬として認められているものには以下のものがあるが、これらの抗インフルエンザ薬の効果は根本的なものではなく発症後早期(約48時間以内)に使用しなければ効果がないとされている。

**オセルタミビル**(商品名「タミフル」—ロシュ/中外製薬): ノイラミニダーゼ阻害薬である。カプセルとドライシロップがある。オセルタミビルの臨床効果として、平均治療期間を4.9日から3.6日に時間短縮する。未成年服用者の異常行動例が報告されているが、因果関係については不明である。厚生労働省の通達により、因果関係が判明するまで10代患者への投与は事実上の禁忌とされている。

**ザナミビル**(商品名「リレンザ」—グラクソ・スミスクライン): ノイラミニダーゼ阻害薬である。吸入薬として使用。A型・B型両方に効果がある。未成年服用者の異常行動例が報告されているが、因果関係については不明である。

**ペラミビル**(商品名「ペラミビル」—バイオクリスト、日本では塩野義製薬がライセンス): ノイラミニダーゼ阻害薬である。2010年1月から発売された。A型およびB型インフルエンザウイルスに抗ウイルス活性を有し、H5N1型にも活性を示す。点滴注射薬であるため、経口での服用が困難な患者にも投与可能である。1回の投与時間が約15分の点滴薬であり、成人であれば1回の投与で治療が完結する。副作用の報告は今のところ少ない。

一方最近、インフルエンザの重症化に関与する宿主応答シグナルがインフルエンザ治療薬の良い標的となるのではないかと考えられ、動物実験レベルでいろいろな試験がなされている。Cyclooxygenase-2(COX-2)阻害薬 celecoxib、潰瘍性大腸炎、クローン病に使用される抗炎症薬 mesalazine と NA 阻害薬 zanamivir の3者併用療法は zanamivir 単独のものと比較して H5N1 ウイルスに感染したマウスの生存率を改善させた<sup>26)</sup>。ところで、Protease activated receptor (PAR) は肺で検出される細胞外のプロテアーゼで活性化される。PAR2の活性化は IFN- $\gamma$  依存的経路でインフルエンザの増殖を阻害し、PAR2のアゴニストは H1N1

ウイルスに感染したマウスの生存率を改善させた<sup>27)</sup>。また Gemfibrozil (高脂質血症治療薬) や sphingosine アナログ AAL-R のような抗炎症作用を持つ物質はインフルエンザに感染したマウスの生存率と肺障害を改善させた<sup>26, 28)</sup>。これらの高脂質血症や高血圧の治療薬は、常に備蓄や流通量が多くしかもジェネリック薬品として薬価を下げるができる。これらをうまく活用できれば、パンデミック時の多数の感染患者への薬剤供給や医療費の費用対効果の点から現実的に有効な治療戦略となることが期待される<sup>29)</sup>。

## 最後に

インフルエンザのパンデミックは30~40年毎に発生している。高い致死率を示すH5N1鳥インフルエンザのパンデミックのリスクは依然として続いている。我々人類は、今のところウイルスが強い病原性を発現し重症化した場合、救命の決め手となる有効な治療法を持ち合わせていない。またインフルエンザの病原性発現に関してこれまでウイルス側の因子に関して精力的な研究が行われてきた一方で、ウイルスの病原性と宿主システムの関係は未だブラックボックスである。インフルエンザの重症化を阻止するには、ウイルス側を標的とした薬物と病原性を制御する宿主システムを標的とした薬物の併用療法が有効であると考えられ、今後の研究の発展が期待される。

## 参考文献

- 1) Hao L, Sakurai A, Watanabe T, et al : Drosophila RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication. *Nature*. 2008 ; 454 : 890-893.
- 2) Konig R, Stertz S, Zhou Y, et al : Human host factors required for influenza virus replication. *Nature*. 2010 ; 463 : 813-817.
- 3) Karlas A, Machuy N, Shin Y, et al : Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature*. 2010 ; 463 : 818-822.
- 4) Shapira SD, Gat-Viks I, Shum BO, et al : A physical and regulatory map of host-influenza interactions reveals pathways in H1N1 infection. *Cell*. 2009 ; 139 : 1255-1267.
- 5) Watanabe T, Watanabe S, Kawaoka Y : Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. *Cell Host Microbe*. 2010 ; 7 : 427-439.
- 6) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al : Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyl transferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Lett*. 2005 ; 579 : 2040-2044.
- 7) Yao D, Mizuguchi H, Yamaguchi M, et al : Thermal instability of compound variants of carnitine palmitoyl transferase II and impaired mitochondrial fuel utilization in influenza-associated encephalopathy. *Hum Mutat*. 2008 ; 29 : 718-727.
- 8) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al : In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*. 2009 ; 460 : 1021-1025.
- 9) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, et al : Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*. 2009 ; 325 : 481-483.
- 10) Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al : Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*. 2009 ; 325 : 484-487.
- 11) Baskin CR, Bielefeldt-Ohmann H, Tumpey TM, et al : Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 ; 106 : 455-460.
- 12) Imai Y, Kuba K, Penninger JM : Further advances in immunity against highly pathogenic influenza viruses. *European Infectious Disease*. 2009 ; 3 : 61-64.
- 13) Peiris JS, Cheung CY, Leung CY, et al : Innate immune responses to influenza A H5N1 : friend or foe? *Trends Immunol*. 2009 ; 30 : 574-584.
- 14) Tumpey TM, Szretter KJ, Van Hoeven N, et al : The Mx1 gene protects mice against the pandemic 1918 and highly lethal human H5N1 influenza viruses. *J Virol*. 2007 ; 81 : 10818-10821.
- 15) Crowe CR, Chen K, Pociask DA, et al : Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J Immunol*. 2009 ; 183 : 5301-5310.
- 16) Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al : Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005 ; 310 : 77-80.
- 17) Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, et al : Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature*. 2006 ; 443 : 578-581.
- 18) Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al : Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008 ; 133 : 235-249.
- 19) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand*. 2007 ; 115 : 45-56.
- 20) Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC : Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease : a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009 ; 9 : 601-610.
- 21) Taubenberger JK, Morens DM : The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*. 2008 ; 3 : 499-522.
- 22) Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al : Pulmonary pathologic

- findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. Arch Pathol Lab Med. 2010 ; 134 : 235-243.
- 23) Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al : Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 261-273.
- 24) To KK, Hung IF, Li IW, et al : Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. Clin Infect Dis. 2010 ; 50 : 850-859.
- 25) Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, et al : Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill. 2009 ; 14 : pii 19309.
- 26) Alleva LM, Cai C, Clark IA : Using Complementary and Alternative Medicines to Target the Host Response during Severe Influenza. Evid Based Complement Alternat Med. 2009. Sep24 [Epub ahead of print]
- 27) Khoufache K, LeBouder F, Morello E, et al : Protective role for protease-activated receptor-2 against influenza virus pathogenesis via an IFN-gamma-dependent pathway. J Immunol. 2009 ; 182 : 7795-7802.
- 28) Marsolais D, Hahm B, Walsh KB, et al : A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2009 ; 106 : 1560-1565.
- 29) Fedson DS : Confronting an influenza pandemic with inexpensive generic agents : can it be done? Lancet Infect Dis. 2008 ; 8 : 571-576.

## Pathophysiology of highly pathogenic influenza

Yumiko IMAI

Department of Biological Informatics and Experimental Therapeutics  
Akita University Faculty of Medicine

Corresponding author : Yumiko IMAI

Department of Biological Informatics and Experimental Therapeutics  
Akita University Faculty of Medicine  
1-1-1 Hondo, Akita, 010-8543, Japan

Key word : influenza, acute respiratory failure, host response

### Abstract

During the spring of 2009, a pandemic influenza A (H1N1) virus emerged and spread globally. Comparisons with seasonal influenza suggest that pandemic 2009 influenza A (H1N1) disproportionately affects younger ages and causes generally mild disease. However, it also caused an epidemic of critical illness and some patients developed severe diseases. This review focuses on the recently advanced understandings of the molecular mechanisms by which influenza virus causes critically illness such as the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in humans. Also, we refer to the anti-viral drugs as well as potential therapeutic targets for influenza.