

ウイルス感染後 24 時間以内の免疫応答が個体の生死を左右する

～ウイルス感染防御に働く好中球集団を同定～

ポイント

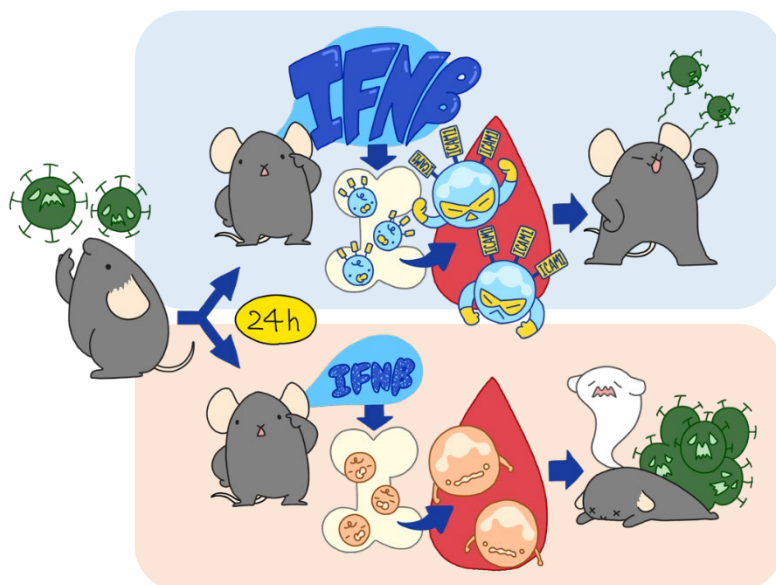
- ・ウイルス感染 24 時間後の I 型インターフェロン応答の強さが個体生存と相関することを発見。
- ・初期インターフェロン応答により、感染防御に働く ICAM1 陽性好中球が誘導されることを解明。
- ・新たに見出された好中球集団が感染初期の重症化予測や治療法開発の標的となる可能性に期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の岡崎朋彦准教授、東京大学大学院薬学系研究科博士後期過程（研究当時）の齋藤里歩氏及び同大学大学院薬学系研究科の後藤由季子教授らの研究グループは、致死性ウイルス感染モデルを用いて、感染後わずか 24 時間以内に生じる免疫応答が、その後の個体の生死を左右することを明らかにしました。

同じウイルスに感染しても、その後の重症度には個人差があります。これまで遺伝子や年齢・生活習慣が個人差の原因として注目されてきました。しかし、遺伝的な違いがない動物に対し、均一に管理された実験環境でウイルス感染を行っても、重症度には個体差が生じることから、遺伝子・環境に依存しない応答の違いが存在する可能性があります。研究グループは、マウスに水疱性口内炎ウイルス（VSV）を感染させ、重症化の兆候が現れるよりも前に血液をとって保存しておき、その後生存したグループと死亡したグループで、感染初期の血液の状態に差があったかを調べました。その結果、生存したグループでは感染 24 時間後の時点で I 型インターフェロン（IFN）^{*1} が一過性に強く誘導され、それに伴い ICAM1^{*2} を発現する特殊な好中球集団の割合が血中で増加することを発見しました。一方、死亡したグループではこれらの応答が弱いことが分かりました。好中球が ICAM1 を発現しないマウスでは、感染後の生存率が低下しました。よって、ウイルス感染のごく早期に ICAM1 陽性好中球を十分誘導できるかどうか、個体の生死を決定する分岐点となることが明らかになりました（P1 図）。

なお、本研究成果は、2026 年 8 月 18 日（火）公開の iScience 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図

ウイルス感染初期に、生存群では I 型 IFN 応答がより強く誘導され、骨髄中で好中球における ICAM1 発現が上昇する。ICAM1 陽性好中球はウイルス感染後の生存に寄与する。

【背景】

同じウイルスに感染しても、その後の重症度には個人差があります。しかし、感染後いつ、どのような免疫応答に差が生じることで重症度が決まるのかはいまだに解明されていません。

これまでの多くの研究で、遺伝子や年齢・生活習慣が個人差の原因として注目されてきました。しかし、遺伝的な違いがない動物に対し、均一に管理された実験環境でウイルス感染を行っても、重症度には個体差が生じることから、遺伝子・環境に依存しない応答の差があると考えられます。さらに、この応答の個体差は、重症化の兆候が現れるよりも前の段階で生じている可能性が考えられます。よって、ウイルス感染モデルにおいて、感染後に、いつ・どのように生じる個体差が、その後の重症度に結びつくのかを明らかにすることは、新たな予後予測因子や治療標的の発見につながると期待されます。

【研究手法】

本研究は、遺伝的・環境的背景が同じマウスに感染しても、その後生存する個体と死亡する個体が現れる水疱性口内炎ウイルス（VSV）感染モデルに着目して行われました。このモデルにおいて、感染前から重症度に差が現れるまでの期間に採血を行い、生存した個体と死亡した個体で血中の免疫関連因子や細胞の種類・性質を比較しました。また、この比較において生存と相関の見られた因子を、中和抗体を用いて阻害したり、遺伝子改変により欠損させたりし、感染後の生存率に与える影響を評価しました。

【研究成果】

1. 感染ごく初期のⅠ型インターフェロン（IFN）応答が生存に必須である

生存するマウスは、感染 1 日後の血中 IFN- β ^{*3} 濃度が有意に高いことを明らかにしました。また、Ⅰ型 IFN シグナルを感染と同時に阻害するとほとんどの個体が死亡しましたが、感染 2 日後から阻害した場合には生存する個体も多く現れました（図 1）。これにより、感染ごく初期の限られたタイミングで、Ⅰ型 IFN 応答を強く誘導することが、ウイルス感染後の個体の生存に重要であることが明らかになりました。

2. 血中好中球の ICAM1 発現は感染初期の生存予測因子である

血中細胞の遺伝子発現解析により、感染 1 日目において ICAM1 を高発現する特殊な好中球集団が血中で増加することが分かりました。一方、死亡群では ICAM1 陰性好中球が多く認められました。さらに、生存群では好中球が作られる骨髄においてⅠ型 IFN 応答がより強く誘導されており、この違いが ICAM1 陽性好中球の増加につながる可能性が示されました。

3. ICAM1 陽性好中球はウイルス感染から個体を守る

ICAM1 陽性好中球は、ICAM1 陰性好中球と比べて抗ウイルス応答に関わる遺伝子の発現や、異物を取り込む能力が高いことが分かりました。さらに、好中球で ICAM1 を欠損させたマウスでは生存率が有意に低下しました（図 2）。よって、好中球が ICAM1 を介してウイルス感染防御に重要な役割を果たすことが明らかになりました。

【今後への期待】

本研究により、ウイルス感染後 24 時間というごく早い段階で、その後の重症度を左右する免疫応答が形成されることが明らかになりました。好中球は細菌感染における役割がよく知られていますが、ウイルス感染における重要性は十分に認識されていませんでした。Ⅰ型 IFN 応答によって誘導される

ICAM1 陽性好中球が感染防御に関与することを見出した本研究により、今後、ICAM1 陽性好中球が重症化予測の指標や新たな治療標的となることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 JP23KJ0674(齋藤里歩)、JP22KJ1176(里見明澤)、JP24K02172、JP24K22007 (岡崎朋彦)、JP22H00431、JP22H04925 (PAGS)、JP24H02322 (後藤由季子)、日本医療研究開発機構 (AMED) UTOPIA 若手研究育成プログラム (JP223fa627001) (梶下紘貴)、革新的先端研究開発支援事業 (JP25gm6910022) (岡崎朋彦)、革新的先端研究開発支援事業 (JP18gm0610013、JP24gm1310004) (後藤由季子)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業「抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解 (JPMJFR204Q)」、化血研若手研究奨励助成、タカノ農芸化学研究助成、三菱財団自然科学研究助成、セコム科学技術振興財団挑戦的研究助成、内藤記念次世代育成支援研究助成、アステラス病態代謝研究会研究助成、サントリーSunRiSE 生命科学研究者支援プログラム (岡崎朋彦) の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Type I IFN Dynamics Orchestrate Protective ICAM1 ⁺ Neutrophil Heterogeneity as an Early Checkpoint for Survival in Lethal Viral Infection (I 型インターフェロンが誘導する ICAM1 陽性好中球が、致死性ウイルス感染における生存を左右する)
著者名	齋藤里歩 ^{1,2} 、丁 源 ¹ 、佐藤紅葉 ¹ 、山本 文 ¹ 、里見明澤 ² 、梶下紘貴 ² 、鶴飼英樹 ³ 、後藤由季子 ^{2,4} 、岡崎朋彦 ^{1,5,6} (¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所、 ² 東京大学大学院薬学系研究科、 ³ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 ES マウス/ウイルス開発コア、 ⁴ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構、 ⁵ 科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業 (FOREST)、 ⁶ 公益財団法人サントリー生命科学財団 サントリーSunRiSE フェロー)
雑誌名	iScience (総合科学誌)
D O I	10.1016/j.isci.2026.117189
公表日	2026 年 8 月 18 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授 岡崎朋彦 (おかざきともひこ)

T E L 011-706-5525 F A X 011-706-5522 メール okazaki@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/molcell/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

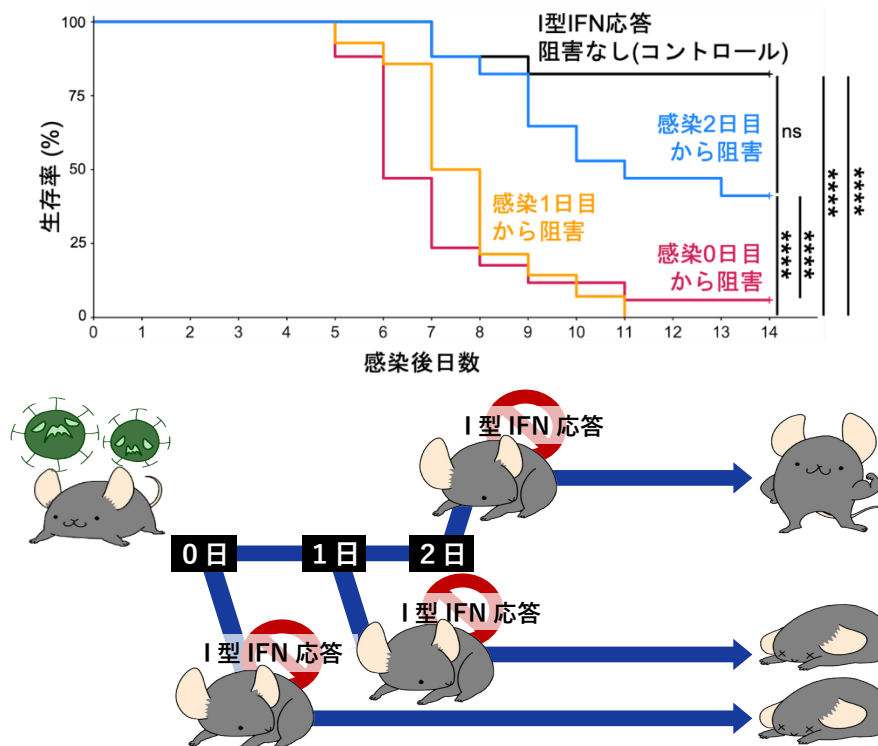


図1. 感染2日目よりも前に起こるI型IFN応答がウイルス感染後の生存に必須である。VSV感染1日目よりも前にI型IFN応答を阻害(I型IFN受容体に対する中和抗体の投与)するとほとんどの個体が死亡するが、感染2日目から阻害した個体は生存できる。

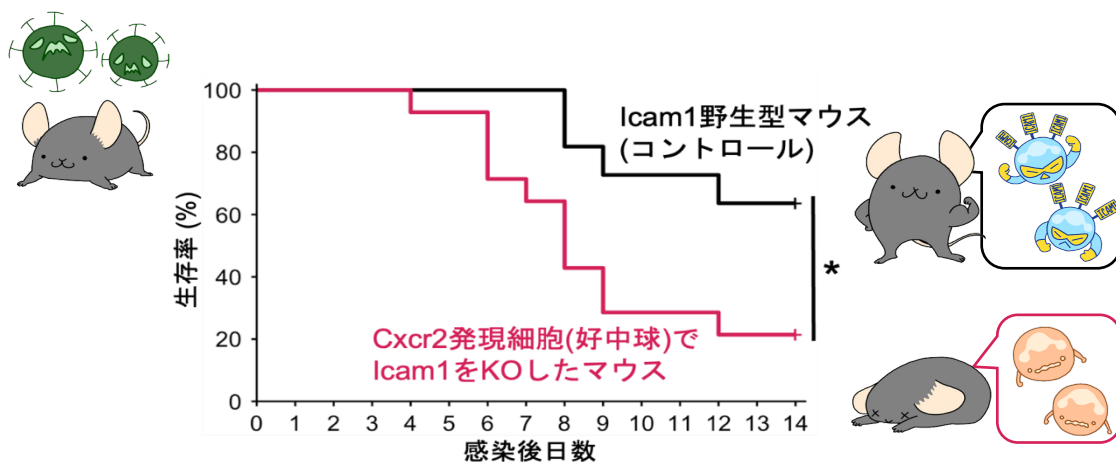


図2. CXCR2陽性細胞でICAM1を発現しないマウスはウイルス感染に弱くなる。好中球のマーカであるCXCR2を発現する細胞で特異的にICAM1を発現しないマウスではVSV感染後の生存率が低下する。

【用語解説】

- *1 I型インターフェロン (IFN) … ウイルス感染時に最も早く誘導される生体防御機構の一つとして知られるサイトカイン。I型IFNは分泌性のタンパク質で、受け取った細胞に抗ウイルス遺伝子の発現を誘導し、ウイルスの増殖を抑制する重要な役割を担う。
- *2 ICAM1 … 細胞間接着分子として知られる細胞表面に発現するタンパク質。
- *3 IFN- β … 主要なI型IFNのタイプの一つ。