



腸内の共生細菌に対する免疫寛容の分子機構の解明

概要

腸内の共生細菌は、宿主の免疫反応から免れて増殖し、腸管の恒常性に寄与するとともに、ビタミンなどの必須栄養源の供給を行っています。これまで、腸内共生細菌に対する宿主の免疫寛容の分子機構は不明のままでした。九州大学大学院理学研究院の川畑俊一郎主幹教授と高等研究院の柴田俊生助教の研究グループは、キイロシヨウジョウバエを用いて、タンパク質同士を糊付けする酵素「トランスグルタミナーゼ」が、共生細菌の抗原に対して免疫応答する特定の情報伝達因子を糊付けして機能抑制することで、免疫寛容となっていることを明らかにしました。

本研究成果は、2013年7月23日（火）午後10時（米国東部時間）に Science 姉妹誌のオンラインジャーナル『Science Signaling』に掲載されます。

背景

タンパク質分子の糊付け反応（架橋反応※1）は、皮膚の形成や血液凝固など、生物にとって必須の反応です。この架橋反応は「トランスグルタミナーゼ」という酵素が触媒しており、トランスグルタミナーゼは、哺乳類から細菌に至るまで様々な生物に存在している必須の酵素です。当研究グループは、キイロシヨウジョウバエの遺伝子操作技術を用いて、トランスグルタミナーゼの機能解析を推進してきましたが、今回、トランスグルタミナーゼが腸管における免疫応答の抑制機構を担っていることを発見しました。

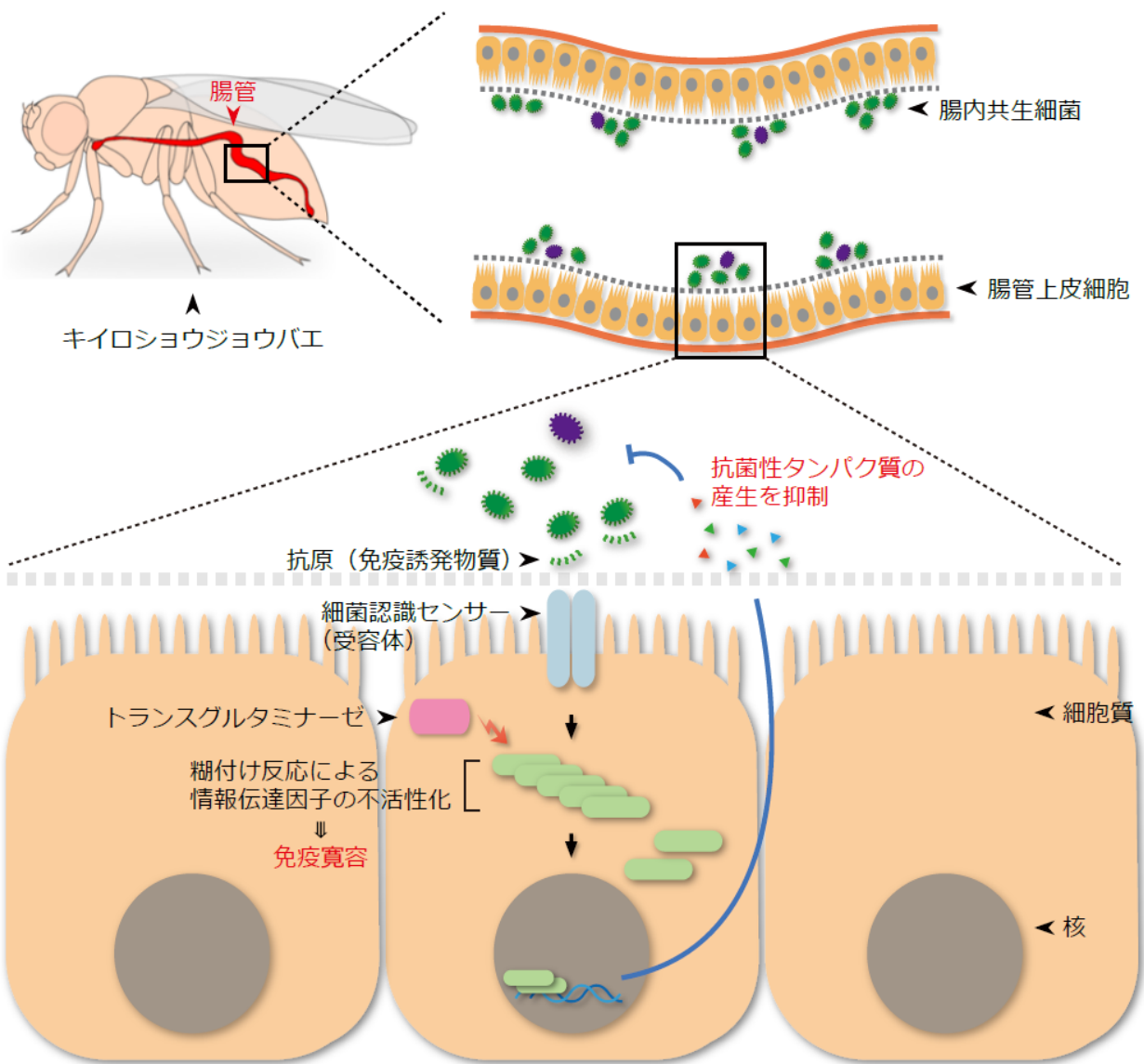
内容

キイロシヨウジョウバエにおいては、10～50種、計500万個、ヒトになると～500種、計100兆個を超える共生細菌が常在しています。腸内の共生細菌叢は、腸管の免疫系により管理されていますが、共生細菌に対する宿主の免疫寛容（※2）の分子機構は、謎に包まれたままです。

研究グループは、キイロシヨウジョウバエをモデル動物として、トランスグルタミナーゼの機能を阻害したところ、1ヶ月内でほとんどが死んでしまうことが判明しました。詳細な解析の結果、トランスグルタミナーゼは、共生細菌の抗原に免疫応答する情報伝達因子を糊付けして不活性化することにより、宿主の免疫寛容性を誘導していたのです。上述のハエの短命の原因は、免疫寛容性を失った腸管から、過剰に作られた宿主の抗菌性タンパク質により共生細菌の多くが殺菌され、正常な腸内細菌叢のバランスを崩してしまったためであると推定されました。

効果・今後の展開

キイロシヨウジョウバエを使った腸管免疫の研究は、哺乳類と比べて腸内の細菌種が少ないこと、実験動物として取り扱いやすいことから、2008年頃より、にわかに研究推進の拍車がかかり始めました。腸管は口から感染してきた細菌と常に接しており、常時危険にさらされているため、免疫反応の最重要の場と言っても過言ではありません。しかし、腸管免疫の全貌はいまだに分かっておらず、特に腸内共生細菌の維持機構についてはほとんど未解明の分野です。今回の成果、すなわち「トランスグルタミナーゼが腸管免疫を調節している」という新しい概念が、哺乳類の腸管免疫研究においても新たな研究の引き金になることが期待されます。



※1：トランスグルタミナーゼによる架橋反応とは、タンパク質を構成しているリジンとグルタミンという2種類のアミノ酸の側鎖を化学反応により結合（架橋）させる反応のこと。

※2：ここでいう免疫寛容とは、共生細菌に対する宿主（ハエ）の免疫応答がなんらかの機構で抑制されている状態のこと。そのために、本来は異物であるはずの共生細菌が宿主から排除されない。

【お問い合わせ】

大学院理学研究院 主幹教授

川畑 俊一郎（かわばた しゅんいちろう）

電話：092-642-2632

FAX：092-642-2632

Mail：skawascb@kyudai.jp

不在の場合は、

高等研究院 助教

柴田 俊生（しばた としお）

電話：092-642-2634

FAX：092-642-2634

Mail：t_shibata@kyudai.jp