



## 腸内細菌がインフルエンザウイルスに対する粘膜免疫応答をサポートする -腸内細菌の全く新しい役割を解明-

### 概要

九州大学大学院医学研究院一戸猛志助教らの研究グループは、Yale 大学にて、マウスのインフルエンザウイルス感染モデルを用いて、ある特定の腸内細菌が、インフルエンザウイルスに対する上気道での粘膜免疫応答の誘導にも必要であることを世界で初めて明らかにしました。これは腸内細菌が、腸内環境だけでなく、距離的に離れた肺での免疫応答の誘導にも重要な役割を果たしていることを示した独創的な研究成果です。この成果は、インフルエンザウイルスに限らず、広くウイルス感染症予防のためのワクチン開発に役立つ可能性があります。本研究成果は、2011年3月14日の米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS) のオンライン版に掲載されました。

### 背景

2009年新型インフルエンザウイルスが出現し、我が国でもヒトへの感染が報告されました。多くのヒトは新型ウイルスに対して免疫を持たないため、効果的なワクチンの開発が急務です。そのためにはインフルエンザウイルスが実際に感染した際の、免疫応答の誘導メカニズムを分子レベルで理解する必要があります。以前、一戸猛志助教らはインフルエンザウイルス感染による肺でのインフラマゾーム(用語解説1)の活性化が、その後のウイルスに対する効果的な免疫応答の誘導に必須であることを明らかにしました (Ichinohe et al. *J Exp Med.* 2009)。

腸内細菌が、腸内環境の維持に必要であることはこれまでよく理解されてきましたが、距離的に離れた肺のような粘膜で役割を果たしているかどうかは不明でした。今回の研究により、ある特定の腸内細菌が、距離的に離れた肺でのインフルエンザウイルス感染によるインフラマゾームの活性化をサポートし、効果的な免疫応答の誘導に必要であることが明らかとなりました。

### 内容

一戸猛志助教らは、まずマウスの腸内細菌を死滅させるために、4種類の抗生物質 (vancomycin, neomycin, metronidazole, ampicillin) を含んだ飲み水をマウスへ4週間与えた後、インフルエンザウイルスを経鼻的に接種して、インフルエンザウイルスに対する免疫応答を解析しました (図1A)。これにより、抗生物質を飲んでいていたマウスは、通常の水を飲んでいていたマウスと比べ、インフルエンザウイルスに対するワクチン効果が低いことが明らかとなりました (図1B)。この抗生物質を飲んだマウスは、皮下に注射した抗原、経鼻的に感染させたヘルペスウイルスやレジオネラ・ニューモフィラ菌に対して適切な免疫応答を誘導できたことから、(1)抗生物質を飲んだマウスは免疫不全ではないこと、(2)腸内細菌による肺への免疫応答のサポートは、インフルエンザウイルス特異的であることが明らかとなりました。

さらに、4種類の抗生物質 (vancomycin, neomycin, metronidazole, ampicillin) をそれぞれ単独でマウスへ飲ませた場合、neomycin を飲ませたグループは、インフルエンザウイルスに対するワクチン効果が低いことが明らかとなりました。Neomycin を飲ませたマウスの腸内細菌を解析すると、残存した腸内細菌の多くが neomycin 耐性のグラム陰性菌(用語解説2) (*Sphingomonas spp*) でありました。これに対して、通常の水を飲んでいていた健康なマウスの腸内細菌は、その多くがグラム陽性菌(用語解説2) でした。このことから、腸内細菌の中でもグラム陽性菌が、インフルエンザウイルスに対する免疫応答の誘導に役立っていることが示唆されました。

### 効果と今後の展開

本研究成果は、インフルエンザウイルスに限らず、広くウイルス感染症予防のためのワクチン開発に役立つ可能性があります。今後は、腸内細菌のグラム陽性菌の中でも、どの種が重要であるのか、また腸内細菌から血液を介して肺へ情報を伝えている物質が何なのかを特定していく予定です。

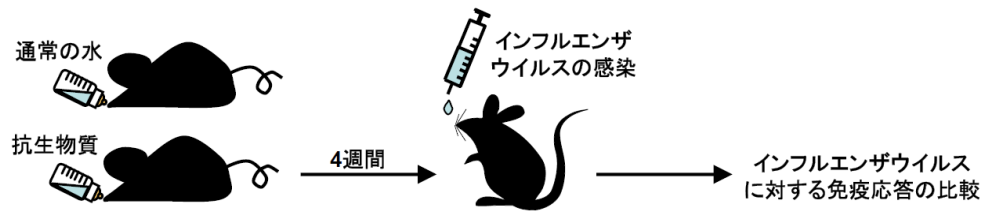
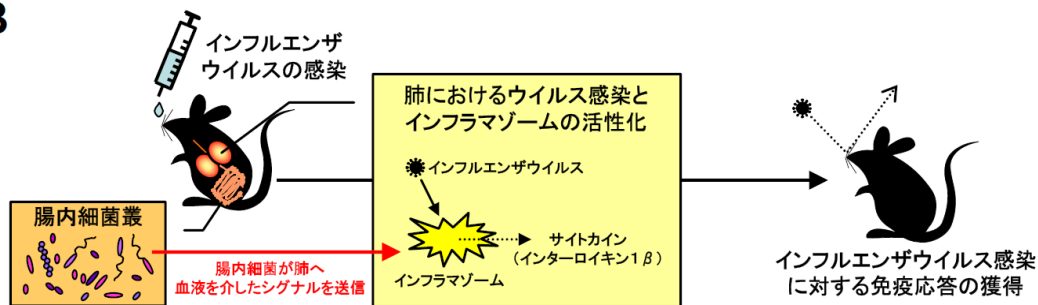
**A****B**

図1. (A)マウスの腸内細菌を死滅させるため、抗生物質を含む水を4週間飲ませた後、インフルエンザウイルスを感染させて、その後のウイルスに対する免疫応答を解析する。(B)ある特定の腸内細菌は、血液を介して遠く離れた肺へシグナルを送り、肺でのウイルス感染によるインフラマゾームの活性化をサポートする。このことは、インフルエンザウイルス感染に対する獲得免疫応答の誘導に必要である。

## ■論文

Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper D, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A.

Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection.

Proc Natl Acad Sci U S A. [Published online ahead of print](#), March 14, 2011.

## 【用語解説】

- (1) インフラマゾーム：細胞内にはウイルスや細菌の認識に関わるセンサーが存在する。インフラマゾームとは、インフルエンザウイルス (Ichinohe et al. *Nat Immunology*, 2010) を含む、さまざまなウイルス、細菌などにより活性化される細胞内センサーのひとつである。ウイルスによるインフラマゾームの活性化により、炎症誘発性サイトカイン (インターロイキン 1 $\beta$  など) が細胞外へ放出され、発熱や感染局所での炎症反応が起こる。さらにインフラマゾームの活性化はインフルエンザウイルスに対する免疫応答の誘導にも重要である (Ichinohe et al. *J Exp Med*, 2009)。
- (2) グラム陰性菌、グラム陽性菌：グラム陰性菌は、外側から外膜、薄いペプチドグリカン層、内膜の3層をもつ菌。グラム陽性菌は、外側のペプチドグリカン層と内膜からなる2層で囲まれた菌。グラム染色は、ペプチドグリカン層が染色されるので、ペプチドグリカン層が厚い陽性菌が染色される。これによりグラム陰性菌と陽性菌を区別する。

## 【お問い合わせ】

九州大学大学院医学研究院・ウイルス学分野 助教 一戸 猛志

電話：092-642-6138

FAX：092-642-6140

Mail：[ichinohe@virology.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:ichinohe@virology.med.kyushu-u.ac.jp)

Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine 教授 岩崎 明子

電話：+1-203-785-2919

FAX：+1-203-785-4972

Mail：[akiko.iwasaki@yale.edu](mailto:akiko.iwasaki@yale.edu)