

平成 31 年 4 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05193

研究課題名(和文) インフルエンザワクチンの効果を高める腸内細菌の同定

研究課題名(英文) Analysis of microbiota that regulates influenza virus-specific adaptive immune responses

研究代表者

一戸 猛志 (Ichinohe, Takeshi)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：10571820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌叢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つ理由は不明である。今回、36℃で飼育したマウスは、22℃で飼育したマウスと比較して、インフルエンザウイルス、ジカウイルス、SFTSウイルスの感染後に誘導される免疫応答が低下することを見出した。36℃で飼育したマウスは摂食量が低下しており、この摂食量の低下が免疫応答の低下につながる要因のひとつであった。そこで36℃で飼育したマウスに腸内細菌由来代謝産物である酪酸、プロピオン酸、酢酸やグルコースを投与すると、低下していたウイルス特異的な免疫応答が部分的に回復することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以上の成果は、外気温がウイルス特異的な免疫応答の誘導に影響を与えることを示した世界で初めての例であり、腸内細菌叢がインフルエンザウイルス特異的な免疫応答に役立つ理由を解明した極めて重要な知見である。また地球温暖化や食糧危機、過度なダイエットが米国で認可されている弱毒生インフルエンザワクチンや、我が国で臨床試験段階にある経鼻投与型インフルエンザワクチンの効果を低下させる可能性を示唆するものであり、これらのことを正しく理解し、対策を講じるにはさらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：Although half of the world's population could face severe food crisis as a result of global warming by the end of this century, the effects of environmental temperature and host nutritional status in host defense to viral infection in vivo are less clear. Here, we demonstrated that exposure of mice to the high ambient temperature of 36 °C reduced their food intake and impaired adaptive immune responses to influenza virus infection. In addition, we found that administration of glucose or dietary short-chain fatty acids restored influenza virus-specific adaptive immune responses in high heat-exposed mice. Our results imply possible public health problems and concerns that outside temperature and host nutritional status may be critical determinants of viral pathogenesis or vaccine efficacy.

研究分野：ウイルス学

キーワード：インフルエンザウイルス 腸内細菌 ワクチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌は、腸管でのリンパ節の形成、IgA 産生、制御性 T 細胞 (Treg)、Th17 細胞の分化・誘導、腸上皮細胞の再生などさまざまなことに影響を与えている (Hooper et al. Science 2012)。しかし、腸内細菌が、腸管以外の粘膜免疫、特にウイルスに対する粘膜免疫応答に影響を与えているかについては理解されていなかった。我々はこれまでに抗生物質を含む飲み水を 4 週間与えて腸内細菌を死滅させたマウスでは、インフルエンザウイルス特異的免疫応答が減弱することを明らかにした (Ichinohe et al. PNAS 2011)。これらの知見は、我々とは別の独立した研究グループにより再現性が確認されており (Abt et al. Immunity. 2012)、腸内細菌叢がインフルエンザウイルス感染後のウイルス特異的な免疫応答の誘導に役立っていることが示唆されていた。さらに季節性のインフルエンザワクチンを用いた場合にも、抗生物質により腸内細菌を死滅させたマウスや無菌マウスでは、そのワクチン効果 (具体的にはワクチン特異的な血液中の IgG 応答など) が減弱することが報告されている (Oh et al. Immunity, 2014)。しかし腸内細菌がウイルス特異的な免疫応答の誘導に役立っている理由 (具体的なメカニズム) は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、腸内細菌がインフルエンザウイルス特異的な免疫応答の誘導に役立つメカニズムを解明することを目的とした。本研究計画は、日本で臨床試験段階にある経鼻投与型インフルエンザワクチンの効果を食品成分などによって高める新しいアジュバントの開発研究に役立つ基礎的かつ重要な知見が得られると期待できた。

3. 研究の方法

これまでの研究では、マウスに抗生物質を含む飲み水を 4 週間与えて腸内細菌を死滅させていたが (Ichinohe et al. PNAS 2011)、低温環境下 (6°C) でマウスを 31 日間飼育すると腸内細菌叢が変化するという報告もあったため (Chevalier et al. Cell. 2015)、本研究ではマウスを 4°C、22°C、36°C で一週間飼育した。各温度で飼育後に非致死量のインフルエンザウイルスを経鼻的に感染させ、ウイルスを感染させた後も各温度で飼育を続けた。ウイルス感染から 10-14 日後に、肺組織と血清を回収し、ウイルス特異的な CTL 応答や IgG 抗体価を解析した。

4. 研究成果

① 研究の背景・先行研究における問題点

地球温暖化は、さまざまな感染症を媒介する生物 (ジカウイルスを媒介する蚊や重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTS ウイルス) を媒介するマダニ等) の生息域を拡大させる。また今世紀末までに世界の人口の半分が地球温暖化による食糧危機に直面するという予測もある (Battisti et al. Science. 2009)。一方、インフルエンザウイルスの流行がピークとなる 1 月の東京の平均気温は 5°C であり、私達の生活は外気温に大きく影響を受けているといえる。これまでの研究では、マウスを室温 (22°C) で飼育した場合の研究ばかりが行われてきたが、暑い、寒いなど外気温がウイルスの病原性やウイルス感染後に誘導される防御免疫応答に与える影響については全く解析されてこなかった。

② 研究内容

本研究では、外気温がウイルス感染後の免疫応答に与える影響を調べるため、4°C、22°C、36°C の環境下で一週間飼育したマウスにインフルエンザウイルスを感染させ、感染から 2 週間後のウイルス特異的な免疫応答を解析した。すると 36°C で飼育したマウスでは、4°C や 22°C で飼育したマウスと比較して、ウイルス特異的な免疫応答 (抗体応答、CD8T 細胞応答、CD4T 細胞応答) が低下することを見出した。ウイルスに対する防御免疫が低下したことにより、感染 7 日目の肺胞洗浄液中のウイルス量は 4°C や 22°C で飼育したマウスと比較して 36°C で飼育したマウスで有意に高くなっていった。またインフルエンザウイルスに対してだけではなく、36°C で飼育したマウスでは、ジカウイルスや SFTS ウイルスの感染に対する一部の免疫応答 (脾臓の CD4T 細胞応答) も低下していることが明らかになった。この免疫応答の低下には腸内細菌叢の変化が関係しているものと考え、マウスの腸内細菌叢を解析したが 22°C および 36°C で飼育したマウスの腸内細菌叢には大きな違いが認められないことが分かりました。36°C で飼育したマウスで、ウイルス感染に対する免疫応答が低下する理由を解明するため、マウスをよく観察したところ、36°C で飼育したマウスでは、22°C で飼育したマウスと比較して摂食量が半分程度に低下していることに気が付いた。摂食量が低下したことにより肺で誘導されているオートファジーが亢進し、インフルエンザウイルス感染後に誘導される IL-1 β の分泌量が低下していることが明らかとなった。そこで 22°C で飼育したマウスが 1 日に食べている餌の量を半分制限したところ、肺組織のオートファジー応答が亢進し、食事制限をしたマウス (22°C で飼育) でもインフルエンザウイルス感染後の免疫応答が低下することが明らかになった。そこで、腸内細菌叢由来の代謝産物などの宿主の栄養状態が、インフルエンザウイルスの感染に対する免疫応答の誘導に重要な役割を果たしているという仮説を立てて検証したところ、36°C で飼育したマウスに腸内細菌由来代謝産物である酪酸、プロピオン酸、酢酸、グルコースを投与すると、低下していたウイルス特異的な免疫応答が部分的に回復することを見出した。

③ 社会的意義・今後の予定

以上の成果は、外気温がウイルス感染後に誘導される防御免疫応答の誘導に影響を与えることを示した世界初の成果であり、腸内細菌叢がインフルエンザウイルス特異的な免疫応答に役立つ理由を解明した極めて重要な知見である。本研究成果は地球温暖化や食糧危機、過度なダイエットが米国で認可されている弱毒生インフルエンザワクチンや、現在、我が国で臨床試験段階にある経鼻投与型インフルエンザワクチンの効果を低下させる可能性を示唆するものであり、これらのことを正しく理解し、対策を講じるにはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Moriyama M, Ichinohe T. High ambient temperature dampens adaptive immune responses to influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb 19;116(8):3118-3125.
2. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019 Jan 29;10:50.
3. Furusho K, Shibata T, Sato R, Fukui R, Motoi Y, Zhang Y, Saitoh SI, Ichinohe T, Moriyama M, Nakamura S, Miyake K. Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs. *Int Immunol*. (印刷中)
4. Moriyama M, Igarashi M, Koshiba T, Irie T, Takada A, Ichinohe T. Two Conserved Amino Acids within the NSs of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus Are Essential for Anti-interferon Activity. *J Virol*. 2018 Sep 12;92(19). pii: e00706-18.

[学会発表] (計 7 件)

1. Takeshi Ichinohe, 「Immune responses to influenza virus infection」、7th China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza Viruses、2018/11/2、Shenzhen (China)
2. Takeshi Ichinohe、Miyu Moriyama 「Two conserved amino acids within the NSs protein of SFTS virus are essential for anti-interferon activity」、17th Negative Strand Virus、2018/6/19、Verona (Italy)
3. Takeshi Ichinohe、Miyu Moriyama 「The effects of outside temperature in the induction of adaptive immunity to influenza virus infection」、17th Negative Strand Virus、2018/6/21、Verona (Italy)
4. Miyu Moriyama、Takeshi Ichinohe 「Two conserved amino acids within the NSs protein of SFTS virus are essential for anti-interferon activity」、2018/9/6、Awaji City (Hyogo)
5. 森山美優、一戸猛志 「外気温がインフルエンザワクチン特異的免疫応答に与える影響の解析」第22回日本ワクチン学会学術集会、2018/12/8、神戸
6. 森山美優、一戸猛志 「外気温がウイルス特異的な免疫応答に与える影響の解析」、8th Negative Strand Virus Japan Symposium、2018/1/23、沖縄
7. 森山美優、一戸猛志 「外気温がインフルエンザウイルス特異的な免疫応答に与える影響の解析」第28回東京免疫フォーラム、2019/3/7、東京

[図書] (計 1 件)

1. 森山美優、*一戸猛志. インフルエンザ経鼻ワクチンとアジュバントとしての Poly(I:C). 炎症と免疫. 2019, Vol.27. No.2. p.3-6.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/papers/post_115.php

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：森山美優
ローマ字氏名：MORIYAMA Miyu

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。