

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293118

研究課題名(和文) Elucidating the role of IgA in host-bacterial symbiosis in the gut

研究課題名(英文) Elucidating the role of IgA in host-bacterial symbiosis in the gut

研究代表者

ファガラサン シドニア (Fagarasan, Sidonia)

国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：00391970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究により獲得免疫系が腸内共生細菌の成長や分布に寄与していることが明らかになった。Foxp3+T細胞はFirmicutesに属する細菌の多様性を促進しており、炎症抑制やパイエル板でのIgA選択制御といった胚中心内外での免疫制御に寄与していることが明らかになった。Foxp3+T細胞により制御されている多様で選択されたIgAレパトワが多様な細菌叢に結合し腸管のホメオスタシスに役立っている一方で、T細胞非依存的なIgAは細菌の保持より排除に寄与していることが明らかになった。以上の結果は腸内の免疫-細菌共生機構を理解する上で重要な結果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：During our studies we obtained solid evidence that specific arms of the adaptive immune system play critical roles in controlling the structures of commensal bacteria in the gut. We found that Foxp3+T cells facilitate the diversification of bacteria responsible for immune homeostasis particularly species belonging to Firmicutes. We revealed that such control of indigenous bacteria by Foxp3+ T cells involved regulatory functions consisting of suppression of inflammation and regulation of IgA selection in Peyer's patches. We found that diversified and selected IgAs repertoires regulated by Foxp3+ T cells are moderately coating a large diversity of bacteria species thus contributing to their maintenance in the gut. In contrast, IgAs elicited in the absence of T cells abundantly coat bacterial species leading to their elimination rather than retention. Our results mark a paradigm shift in our understanding of immune-bacteria symbiosis in the gut (Kawamoto et al, Immunity 2014).

研究分野：Immunology

キーワード：IgA 腸内細菌叢

1. 研究開始当初の背景

Background of the Research

免疫システムの主要な役割は細菌やウイルスといった病原菌から宿主を守ることである。しかし、腸管免疫系は全身免疫系とは異なり微生物を一方的に排除せず、むしろ宿主と腸内細菌との共生関係の確立に役立っている。申請者らはこれまでに、腸管免疫系がIgA産生を通じて腸内細菌と免疫系との共生関係を確立していることを明らかにしてきた。本研究では、この共生関係がどのように維持され、あるいは破綻するのかについて細菌側、宿主側の両方向からの詳細な解析により明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

Objectives

腸内細菌叢との共生関係の確立において獲得免疫系がどのような影響を与えているのかについて明らかにすること

異なった性質のT細胞がどのようにIgA産生に寄与するのかについて、IgAの性質や抗原特異性の観点から明らかにすること

質の異なるIgAがどのように腸内細菌叢に影響を与え、それによってもたらされる腸内細菌叢の変化がどのように炎症や自己免疫疾患へとつながるのかについて明らかにすること

免疫組織の構造や細菌多様性が異なったマウスにおいて、抗生物質や食餌などの外来因子がどのように腸内細菌叢に影響を与えるのかについて明らかにすること

3. 研究の方法

Methods

2013年度

次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析

メタゲノム的手法を用いた腸内細菌叢の解析

2014年度

種々のT細胞サブセットを移入したマウスにおける腸管IgAの質的变化の検討

T細胞移入マウスにおける腸内細菌叢の変化の検討

2015年度

抗生物質投与後の腸内細菌叢再構築の検討

食餌変化による免疫系および腸内細菌叢の変化の検討

4. 研究成果

Achievements

During our studies we obtained solid evidence that specific arms of the adaptive immune system play critical roles in controlling the growth and distribution of commensal bacterial species in the gut.

We found that Foxp3+ T cells facilitate the diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis particularly species belonging to Firmicutes. We revealed that such control of indigenous bacteria by Foxp3+ T cells involved regulatory functions both outside and inside germinal centers, consisting of suppression of inflammation and regulation of IgA selection in Peyer's patches, respectively. We found that diversified and selected IgA repertoires regulated by Foxp3+ T cells are moderately coating a large diversity of bacterial species thus contributing to their maintenance in the gut. In contrast, IgA elicited in the absence of T cells (natural IgA) abundantly coat bacterial species leading to their elimination rather than retention. Our results mark a paradigm shift in our understanding of immune-bacteria symbiosis in the gut. Main publication: Kawamoto et al, *Immunity* 2014.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

List of Publication, oral presentation

[雑誌論文](計 3 件(8件中))

1. Fostering of advanced mutualism with gut microbiota by Immunoglobulin A. Sutherland DB, Suzuki K, Fagarasan S. *Immunol Rev.* 2016 Mar;270(1):20-31. doi: 10.1111/imr.12384. Review. 査読有 PMID:26864102

2. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. Kawamoto S, Maruya M, Kato LM, Suda W, Atarashi K, Doi Y, Tsutsui Y, Qin H, Honda K, Okada T, Hattori M, Fagarasan S. *Immunity.* 2014 Jul 17;41(1):152-65. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.016. Epub 2014 Jul 10. PMID:25017466 査読有

3. The role of the adaptive immune system in regulation of gut microbiota. Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. *Immunol Rev.* 2014 Jul;260(1):67-75. doi: 10.1111/imr.12185. Review. PMID:24942682 査読有

〔学会発表〕(計 15 件(28 件中))

1. Regulation of intestinal microbial landscape; the role of adaptive immune system. Fagarasan, S. Keystone Symposia " T Follicular Helper Cells and Germinal Centers ", Monterey, USA, March 1, 2016
2. Group II innate lymphoid cells (ILC3) and homeostasis of the large intestine. Fagarasan, S. 第 44 回日本免疫学会学術集会(札幌)2015年11月18日
3. How Adaptive Immune Systems Contribute to Maintenance of Diversities and Balanced Microbiota in the Gut. Fagarasan, S. 17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015), Berlin, July 14, 2015.
4. Regulation of intestinal microbial landscape: the role of adaptive immune system. Fagarasan, S. 6th Congress of the FISMA (Federation of Immunological Societies of Asia Oceania), Singapore, July 2, 2015.
5. Regulation of gut microbiota by Foxp3 and IgA. 河本新平、ファガラサン シドニア。第 87 回日本生化学会大会(京都)2014年10月15日
6. Regulation of gut microbiota by Foxp3 and IgA. Fagarasan, S. Herrenhausen Conference. Hannover (Germany), October 9, 2014.
7. Foxp3+T 細胞、IgA および腸内細菌叢の間に見られる相互制御ループの解明。河本新平、ファガラサン シドニア。第 42 回日本臨床免疫学会総会(東京)2014年9月25日
8. Regulation of gut microbiota by Foxp3 and IgA. Fagarasan, S. 18th Germinal Centre Conference. Uddevalla (Sweden), September 13, 2014.
9. Symbiotic regulatory loop between Foxp3+ T cells, IgA and microbiota in the gut. Fagarasan, S. The 2014 Annual Meeting of Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology. Seoul, May 15, 2014. Seoul

10. Symbiotic regulatory loop between Foxp3+ T cells, IgA and microbiota in the gut. Fagarasan, S. 109th International Titisee Conference. Titisee, April 11, 2014.
11. Symbiotic regulatory loop between Foxp3+ T cells, IgA and gut microbiota. Fagarasan, S. 第 42 回日本免疫学会学術集会(幕張)2013年12月11日
12. Symbiotic regulatory loop between T cells, IgA and gut microbiota. Fagarasan, S. LT3: 3rd international Lymphoid Tissue Meeting, Rotterdam, September 15, 2013.
13. Symbiotic regulatory loop between T cells, IgA and gut microbiota. Fagarasan, S. 15th International Congress of Immunology (ICI), Milan, August 27, 2015.
14. Treg/Tfh in mucosal Immunity. Fagarasan, S. Gordon Research Conferences, Hong Kong, July 23, 2013.
15. IgA synthesis: a form of functional immune adaptation extending beyond gut. Fagarasan, S. 6th International Singapore Symposium of Immunology, Singapore, June 6, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

Encyclopedia of Immunology
Michael J. H. Ratcliffe (editor of chief),
Academic Press, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ファガラサン シドニア

(FAGARASAN, Sidonia)

国立研究開発法人理化学研究所・統合生命
医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：00391970

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：