

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		バクテリオファージに対する細菌の応答が免疫応答に及ぼす影響とその分子機構の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of bacteria-mediated immune response in the presence of bacteriophage			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ネギシ	名)ヒデオ	研究期間 B	2016 ~ 2018 年
	漢字 CB	根岸	英雄	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Negishi	Hideo	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学 生産技術研究所 炎症・免疫制御学社会連携研究部門・特任助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>腸内には細菌を宿主とするバクテリオファージが存在するが、その免疫応答への影響は不明である。我々は、マウス常在の新規のファージ(仮に M ファージとする)とその標的である常在細菌(エンテロコッカスガリナラムと同定、E. G. と示す)を単離し、それらを用いた解析から、ファージが細菌を介して自免疫応答の活性化(パターン認識受容体を介したサイトカイン誘導の増強)に寄与することを示唆する予備的知見を得た。そのため、M ファージおよび E. G. が免疫応答に与える影響をさらに解析し、その機構解明を行なった。</p> <p>その結果、E. G. を介して免疫細胞から誘導される遺伝子の中で、M ファージの存在によって発現が増強される遺伝子を網羅的に特定した。さらに、M ファージ存在下では、マンノースを含み、免疫細胞の TLR2 経路を活性化する分子を E. G. が表出または放出することを示唆する結果を得た。この結果と一致し、TLR2 リガンドを含むと考えられる細胞膜構造の一部の表出または、細胞壁全体の消失による完全な露出が M ファージの存在下で起こることを示唆される電子顕微鏡像を得た。また、生理的状況下での M ファージの状態について解析を進めた結果、マウスの腸内では、M ファージをゲノム中に有する E. G が優位であり、それらは M ファージに対して抵抗性(耐性ではない)でありながら、腸内では何らかのストレスにより、M ファージの高産生を引き起こしていることが示唆された。実際、M ファージをゲノム配列内に有する E. G. に薬剤ストレスを与え、ゲノム中の M ファージを活性化させると、免疫細胞からのサイトカイン誘導が増強された。そのため、生理的状況では、E. G. は外からの感染ではなく、内部の M ファージの活性によって、E. G. 内で M ファージの増殖が起こり、それが免疫細胞への応答に影響することが示唆された。本研究によって、M ファージの存在下で E. G. が免疫細胞を活性化する機構をはじめ、M ファージと E. G. に関する多くの知見が得られた。また、他の細菌を宿主とする常在ファージの単離も進めており、今後さらにこれらの同定、解析を推進する予定である。(901 文字)</p>					
キーワード FA	バクテリオファージ	常在細菌	自然免疫		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Intestinal commensal bacteria play a critical role in the control of immune responses not only in the intestine but also in the whole body. Accumulated evidences indicate the existence of other commensal microorganisms that may have potential to affect the immune responses. One of such microorganism is commensal bacteriophage (phage). Phage is a virus that infects and replicates in the specific target bacterium; however, the role of phage in the activation of immune responses has not demonstrated yet.

We isolated novel commensal phage (temporary termed M phage) and host bacterium (enterococcus gallinarum, E. G.) from the feces of SPF mice. By using these commensal microorganisms, we found that phage strongly activated host bacterium-mediated inflammatory cytokine gene induction from immune cells. In this study, we further examined the effect of M phage and E. G. on the activation of immune cells and also examined underlying molecular mechanism(s).

We first identified genes enhanced by M phage comprehensively, and then, clarified bacterial molecules which were important for the activation of immune cells in the presence of M phage. Electron microscopic analysis obtained consistent pictures which indicated the exposure of bacterial cell membrane in the presence of M phage. We further found that most of intestinal E. G. strains included M phage in their genome and were less sensitive to M phage infection. On the other hand, our results also indicated that intestinal E. G. strongly produced M phage in the intestine. Indeed, included M phage was activated by chemical stress to E. G. and, in this situation, E. G.-mediated cytokine gene induction in immune cells was strongly enhanced. Our study revealed hitherto unknown mechanism of commensal phage/host bacterium-mediated activation of immune cells.