

受賞講演 1**腸内細菌叢によるインフルエンザウイルス特異的免疫応答の制御**

一戸猛志

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター ウイルス学分野

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、腸内環境にさまざまな影響を与えている。しかし、腸内細菌が腸以外の粘膜免疫応答に影響を与えているかについては、よく理解されていなかった。我々は、4 種類の抗生物質を混ぜた飲み水を与えて腸内細菌叢を死滅させたマウスでは、インフルエンザウイルス感染後のウイルス特異的な肺の CD8T 細胞応答および血中のウイルス特異的な抗体応答が減弱することを明らかにした (Ichinohe et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011)。さらに、36℃で飼育して摂食量を低下させたマウスや、1 日当たりの餌の量を制限したマウスを用いることにより、腸内細菌叢のバランスが保たれていても、摂食量が低下して血中の腸内細菌叢由来代謝産物が低下することにより、インフルエンザウイルス感染後や不活化ウイルスを用いた経鼻ワクチン接種後のウイルスまたはワクチン特異的な獲得免疫応答 (肺の CD8T 細胞応答、血中の IgG 抗体価、鼻腔粘膜の IgA 抗体価) が減弱することを見出し、実際に 36℃で飼育したマウスに短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸、プロピオン酸) を投与すると、インフルエンザウイルス感染後のウイルス特異的な獲得免疫応答が部分的に回復することを明らかにした (Moriyama and Ichinohe. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019)。本研究成果は、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を制御するメカニズムを明らかにしたものであり、日本でヒトにおける臨床試験が終了し、現在は承認申請の段階にある経鼻投与型インフルエンザウイルスワクチンの効果を食品成分により高める研究などに役立つと期待される。

Regulation of influenza virus-specific adaptive immune responses by microbiota

Takeshi Ichinohe

Division of Viral Infection, Department of Infectious Disease Control, International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Commensal bacteria are essential in shaping intestinal immune responses in both health and disease. Gut commensal microbiota also support intestinal immune homeostasis by regulating Tregs and Th17 cells. However, it remained unclear whether there is a role for microbiota in shaping the immune inductive function at a nonintestinal mucosal surface such as the lung.

We have previously demonstrated that commensal microbiota composition critically regulates the generation of virus-specific CD4 and CD8 T cells and antibody responses following respiratory influenza virus infection. By using various antibiotic treatments, we found that neomycin-sensitive bacteria are associated with the induction of productive immune responses in the lung. Local or distal injection of Toll-like receptor (TLR) ligands could rescue the immune impairment in the antibiotic-treated mice. Intact microbiota provided signals leading to the expression of mRNA for pro-IL-1 β and pro-IL-18 at steady state. Following influenza virus infection, inflammasome activation led to migration of dendritic cells (DCs) from the lung to the draining lymph node and T-cell priming (Ichinohe et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011). In addition, we recently showed that exposure of mice to the high ambient temperature of 36 °C impaired influenza virus-specific adaptive immune responses. After influenza virus infection, the high heat-exposed mice failed to stimulate inflammasome-dependent cytokine secretion and respiratory dendritic cell migration to draining lymph nodes. Although commensal microbiota composition remained intact, the high heat-exposed mice decreased their food intake and increased autophagy in lung tissue. Induction of autophagy in room temperature-exposed mice severely impaired virus-specific CD8 T cells and antibody responses following respiratory 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 (Moriyama and Ichinohe. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019). These results provide a useful basis for developing effective vaccines against influenza viruses.