

CXCL10 発現を指標としたウイルス感染モデルの開発と納豆菌体による抗ウイルス作用

SATテクノロジー・ショーケース2023

■ はじめに

新型コロナウイルス感染症の流行により、ウイルスや免疫の分野が注目されている。ウイルスは、おもに核酸とそれを包むタンパク質の膜から構成され、核酸の種類によってDNAウイルスとRNAウイルスに大別される。近年、パンデミックが危惧されたエボラウイルス、デングウイルス、コロナウイルスなどは一本鎖RNAウイルスに分類される。体内に侵入した一本鎖RNAウイルスは、M1マクロファージ (M1Φ) に発現するトール様受容体 (TLR) 7、TLR8などによって認識され、炎症反応をはじめとする免疫応答が開始される。感染した細胞では、インターフェロン、ケモカイン、炎症性サイトカインの産生が誘導されるが、とりわけケモカインの一つであるCXCL10の高い生産性が観察される。

近年、日常的に摂取する食品によってウイルス感染を抑える試みがなされている。納豆は、江戸時代の医学書「本朝食鑑」に「腹中を整え、食を進め、毒を解す」と示されるなど、古くから整腸効果を中心に健康維持機能が経験的に知られてきた。しかし、納豆菌 (*Bacillus subtilis* natto) のような食品由来による抗ウイルス・抗炎症作用を、安全かつ簡便に評価できるモデルがないため、そのモデルの開発が求められている。

本研究では、ウイルスの代わりにTLR7/8の合成リガンドであるレンシキモド (RSQ) をM1Φに作用させることで、CXCL10高発現を特徴とする安全性と簡便性を兼ね備えた一本鎖RNAウイルス感染細胞モデルを作製することに成功した。さらに、そのモデルによって納豆菌体の抗ウイルス作用を明らかにしたので、以下に報告する。

■ 研究方法

ヒトの単球細胞THP-1株は、ホルボールミステートアセテート (PMA)の刺激によってM0マクロファージ (Φ) に分化させた。M1Φは、リポポリサッカライド (LPS) とIFNγをM0Φに作用させることで調製した。得られた細胞は、RSQ、TLR7リガンドのイミキモド (IMQ)、TLR3リガンドのpoly IC、TLR9リガンドのCpG-ODN (CpG)、TLR2とTLR6リガンドのMALP-2、または納豆菌体 (XF36株、lst-1株、Namegata-2-2株、Miyagi-4100株) によって3時間刺激した。遺伝子発現は、qRT-PCRにより調べた。

■ 研究結果

1. M0ΦとM1ΦのRSQ刺激に対する免疫応答性

M1Φは、M0Φと比較して高いTLR8遺伝子発現が観察された。RSQで刺激すると、M0Φではほとんど応答しないが、M1ΦではCXCL10遺伝子の発現が顕著に上昇するこ

とがわかった。

2. 各TLRリガンドの刺激がM1ΦにおけるCXCL10と抗ウイルス性因子の遺伝子発現に及ぼす影響

M1Φにおいて、RSQによるCXCL10遺伝子の発現誘導作用は、他のTLRリガンドと比較して高いことがわかった。また、RSQの刺激によって抗ウイルス性因子であるISG20やIFNβ1遺伝子の発現が上昇することがわかった。これらの結果に基づき、RSQで刺激したM1Φを一本鎖ウイルス感染細胞モデルとした。

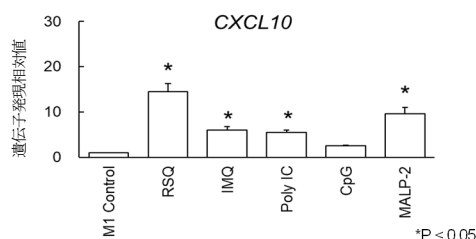


Fig. 1. TLRリガンドがCXCL10 遺伝子発現に及ぼす影響

3. 一本鎖ウイルス感染細胞モデルにおける納豆菌体の抗ウイルス作用

検討した納豆菌4株と*B. subtilis*標準菌株のうち、XF36株の菌体は抗ウイルス性因子であるISG20、IFNβ1、IFNλ1、RNACEL遺伝子や抗炎症作用を示すIL-10遺伝子の発現を強く誘導した。これらの結果から、納豆菌XF36株の菌体は抗ウイルス作用を有していることが示唆される。

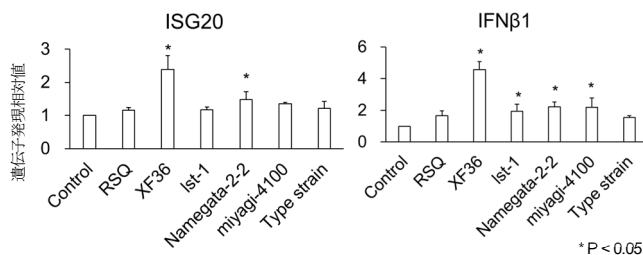


Fig. 2. 納豆菌体が抗ウイルス性因子の遺伝子発現に及ぼす影響

■ 関連情報等(特許関係、施設)

1. 久保 雄司、飛田 啓輔、野口 友嗣. 「ポリグルタミン酸高産生性新規納豆菌、当該納豆菌を用いた食品組成物及び当該納豆菌を含む組成物」. 特願 2021-056544 (特許出願中).

代表発表者 藤井 恵輔(ふじい けいすけ)
所 属 茨城県産業技術イノベーションセンター
技術支援部 フード・ケミカルグループ
問合せ先 〒311-3195 茨城県東茨城郡茨城町長岡 3781-1
TEL:029-293-7497
FAX:029-293-8029

■キーワード: (1)抗ウイルス作用
(2)マクロファージ
(3) *Bacillus subtilis* natto 納豆菌

■共同研究者:
久保 雄司、野口 友嗣、飛田 啓輔
(茨城県産業技術イノベーションセンター)