

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：結核菌感染における宿主マクロファージ遺伝子の保護的・破壊的作用の解明
2. 研究開発代表者： 鈴木 治和（ライフサイエンス技術基盤研究センター）
3. 相手国研究代表者：Frank Brombacher（ケープタウン大学（南アフリカ共和国））
4. 研究開発の成果

本共同研究は結核菌感染における宿主であるマクロファージ細胞の遺伝子発現変動を捕らえ、サイトカイン刺激によるマクロファージ活性化等との比較解析により、感染に対して保護的・破壊的作用を持つ宿主遺伝子を同定して解析することを目的とする。日本側は既に得た高精度発現データからの候補遺伝子の選出、攪乱実験用コンストラクトの作成、攪乱サンプルの発現解析を担当し、南ア側はマクロファージ細胞やマウス個体を用いた結核菌感染実験、発現解析用サンプル作製を担当した。これまで行ってきた解析研究が大きく進展した結果、本グラントの最終年度である平成 27 年度は追加の実験はできる限り抑えて、論文を数多くまとめることを主目的として研究を進めた。

結核菌等の病原菌に感染したとき、マクロファージ細胞は古典的活性化様に活性化され、TNF などの炎症に関わる生体防御のための様々な炎症関連因子を発現する。我々は、これら因子の発現制御に関わっている新しい転写因子として **Batf2** の同定に成功した。そのメカニズムを調べると、インターフェロン等によって誘導される転写因子 **Irf1** との相互作用によって機能していることが明らかとなり、**J. Immunology** 誌に論文発表した。また、本結果を含めた総説論文を **Oncotarget** 誌に論文発表した。なお、**Batf2** の *in vivo* における機能については、ノックアウトマウスを用いて解析中である。結核菌感染に対して興味深い知見が得られており、早期の論文化を目指している。

マクロファージ細胞における古典的活性化および別経路活性化の転写制御のダイナミクスを詳細に解析した結果、驚いたことに2つの活性化は全く逆の反応にも関わらず同じ転写因子結合モチーフが重要であること、すなわち、同種の転写因子が異なった活性化に関わっているという結論を得た。さらに、プロモーターレベルの発現プロファイルを用いて、各活性化に重要な新奇の転写因子、遺伝子、**lncRNA** の同定に成功し、その結果をまとめて **Nucleic Acids Research** 誌に論文発表した。また、別経路活性化と結核菌感染との関わりを、別経路活性化が起こらない **IL4** レセプターのノックアウトマウスを用いて解析したところ、マクロファージ細胞の別経路活性化は結核菌の感染成立に対してほとんど影響を及ぼさないという新しい知見を得て、**PLoS ONE** 誌に論文発表した。

その他として、結核菌感染におけるマクロファージ細胞の転写制御変化について、**CAGE** 法を用いたプロモーターレベルの時系列発現プロファイルの大規模解析を進めた。解析はほぼ終了しており、早期の論文発表を目指して行く。また、**Batf2** のファミリー転写因子である **Batf** が結核菌等の病原菌に感染時にマクロファージ細胞で一過性に発現誘導されることがわかり、その機能解析も進めている。なお、相手方とのワークショップを年度後半に開催することを努力するとしていたが、相手方との話し合いの結果、論文発表を優先することで合意したため、開催しなかった。