

SL04 自然免疫と病原体認識レセプター Innate Immunity and Pathogen Recognition Receptors

審良 静男 (Shizuo AKIRA)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター (Osaka University, WPI Immunology Frontier Research Center)

哺乳動物は自然免疫と獲得免疫の2つのタイプの免疫システムを持つ。自然免疫は、下等生物から高等生物まで共通に持つ基本的な免疫機構で、マクロファージ、白血球、樹状細胞などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する役割をもつ。獲得免疫は、おもに T 細胞や B 細胞が関与し、DNA 再構成により無数の特異性をもった受容体が作られ、あらゆる抗原を認識する、脊椎動物特異的に存在する高次の免疫システムである。自然免疫は、従来まで非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。しかし、1996 年に、獲得免疫を持たないショウジョウバエにおいても極めて特異的に真菌の侵入を感知し、その後抗真菌ペプチドを産生することによって対処すること、その真菌に対する防御に、Toll が必須であることがあきらかとなり、1908 年の Mechnikoff の食細胞の発見以降蔑ろにされてきた自然免疫がふたたび注目されるようになった。その翌年にはヒトではじめて Toll-like receptor (TLR) がクローニングされ、哺乳動物における TLR の役割に興味もたれ、新規 TLR の同定がおこなわれた。現在、哺乳動物では TLR は 10 数個のファミリーメンバーからなっている。ノックアウトマウスもすべて作成され、それらの解析からほとんどの TLR の認識する病原体構成成分があきらかとなっている。さらに重要なことは、TLR を介しての自然免疫系の活性化が、獲得免疫の誘導に関与することがあきらかになったことである。このため、従来の免疫理論の大幅な修正がせまられるようになり、感染症に対するワクチン、アレルギー疾患、癌免疫に対する考え方も大きく変化してきている。最近になって、さらに TLR 以外にも病原体の侵入を感知する細胞質内に存在する受容体の存在もあきらかとなった。細胞質内には RNA ヘリケースに属する RIG-I と MDA-5 と呼ばれる分子が存在し、ウイルス由来の RNA を認識して、タイプ 1 インターフェロンを産生する。また、各種細菌成分も細胞質内で認識され、その後 Caspase-1 が活性化されると、最終的にインターロイキン 1 が産生されることがあきらかとなっている。このように、哺乳動物は、細胞膜受容体と細胞質内受容体の両方を用いて病原体の体内への侵入を感知していることがあきらとなった。本講演では、自然免疫系による病原体の認識機構について最近の進歩を述べてみたい。