

Topics 6

自然免疫

山本千香子 / 三宅 健介

要旨：結核やインフルエンザなどの感染症は依然として驚異である。ヒトなどの多細胞生物は外来からの病原体の侵入に常にさらされているため、免疫系の活性化による病原体の認識・排除は多細胞生物が成立するための恒常性維持機構の一つである。なかでも、自然免疫は病原体感染初期に機能する免疫機構で、自然免疫の活性化により獲得免疫の活性化が誘発される。また、近年の研究により自然免疫は感染症の初期応答に必須であると同時に、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）などの自己免疫疾患の発症に深く関わっていることが報告されている。本稿では、病原体感染初期応答に始まり、自己免疫疾患などの疾患の発症における自然免疫の役割について概説する。

キーワード：病原体センサー，感染症，自己炎症性疾患，
自己免疫疾患
Pattern recognition receptor (PRR)，
Infectious disease, Autoinflammatory disease,
Autoimmune disease

連絡先：三宅 健介
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
東京大学医科学研究所感染・免疫大部門感染遺伝学分野
(E-mail: kmiyake@ims.u-tokyo.ac.jp)

自然免疫とは

自然免疫とは外来微生物侵入時に即座に誘導される免疫応答で、種々の炎症応答の誘導やマクロファージや樹状細胞などの貪食細胞による貪食が一つの特徴である。また、樹状細胞などの抗原提示細胞によりT細胞やB細胞などのリンパ球による獲得免疫応答が誘発される。

自然免疫応答は、外来微生物に共通したさまざまな特徴的な分子構造（pathogen associated molecular patterns：PAMPs）を認識する病原体センサー [パターン認識受容体（pattern recognition receptor：PRR）] により外来微生物を認識し、シグナルを伝達する¹⁾。病原体センサーの活性化により補助刺激分子（CD86, CD40 など）の発現の増強とともにMHC Class IIを用いた抗原提示を行い、ナイーブヘルパーT細胞（CD4 陽性T細胞）を活性化し、エフェクターヘルパーT細胞への分化を誘導する²⁾ (図1)。このように、ヒトなどの高等動物の免疫機構は自然免疫と獲得免疫の協調作用により成り立っている。

自然免疫と病原体センサー

病原体センサーは限られた種類しか存在せず、抗体のような遺伝子再構成を必要としないことが特徴である。病原体センサーは、リガンドを認識すると活性化シグナルを伝達し、抗菌ペプチド産生、サイトカイン産生、ケモカイン産生、インターロイキン [interleukin (IL)]-1 β /IL-18の活性化に必須であるインフラマソーム (inflammasome) の活性化、および活性酸素やNOの産生を誘導し、効果的に侵入病原体を排除する。

Toll様受容体 (Toll-like receptor：TLR) は最初に発見された病原体センサーで、獲得免疫系をもたないショウジョウバエで感染防御応答を誘導する分子Tollのマウス・ヒトホモログとしてクローニングされた。現在、約10種類同定されており、認識する分子構造により大別される。

微生物の細胞外膜を構成する成分は、ヒトなどの高等動物には存在しない微生物特有の構造で、TLR1, TLR2, TLR6, TLR4, TLR5はこれらの成分を認識する (図2)。TLR2はTLR1およびTLR6とヘテロダイマーを形成し、ペプチドグリカンやリポ蛋白質を認識するTLR4はMD-2 (myeloid differentiation-2) と会合しており、リポ多糖 (lipopolysaccharide：LPS) を認識する。免疫能の低下

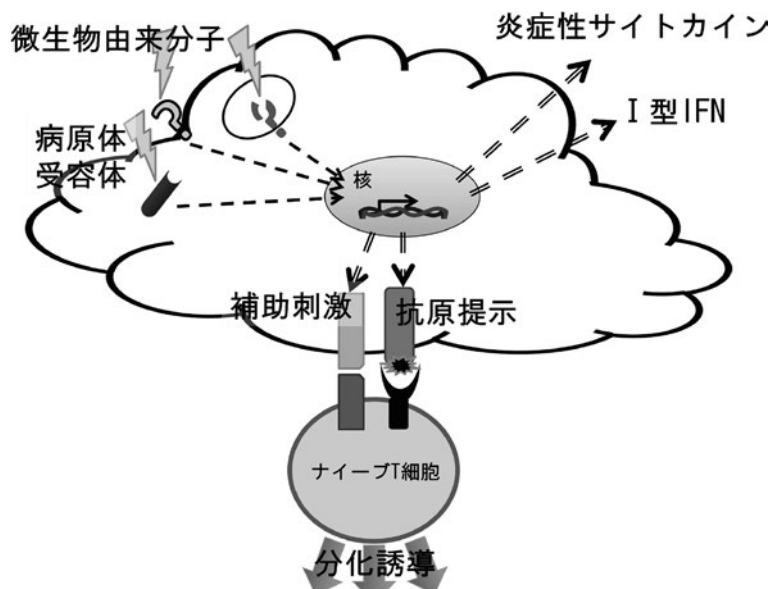


図1 自然免疫の活性化による獲得免疫活性化。

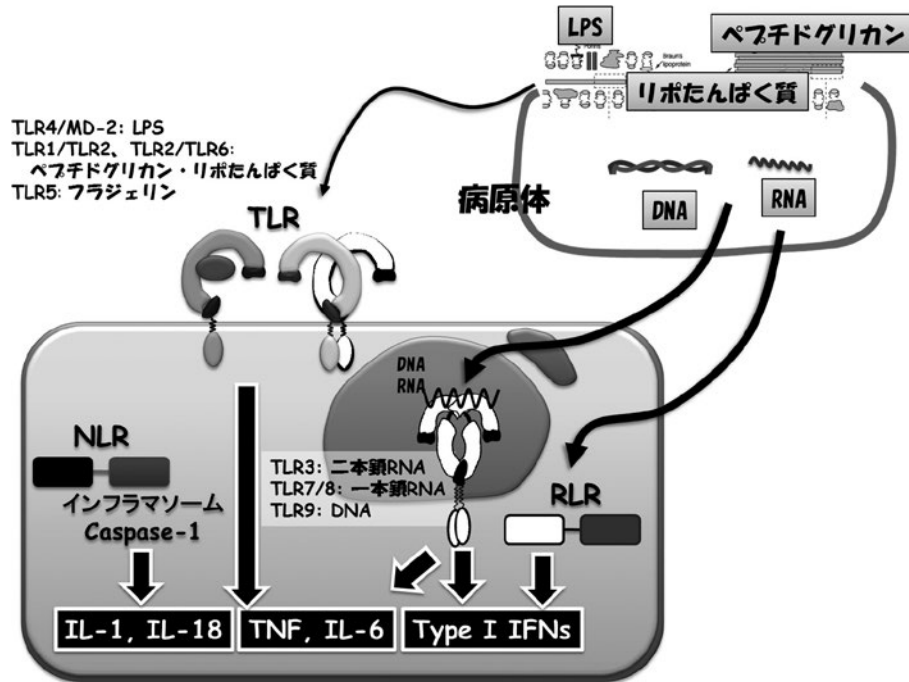


図2 さまざまな微生物由来分子と病原体センサー。

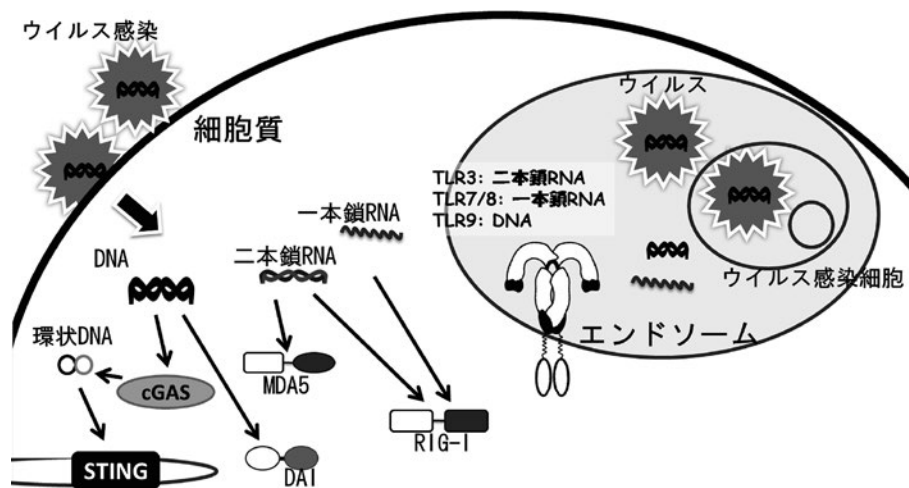


図3 核酸を認識する病原体センサー。

や過剰量のLPSの存在は、重篤なショック症状（エンドトキシンショック）を誘発することが知られている。TLR5は細菌の鞭毛成分であるフラジェリン（flagellin）を認識する。TLRを活性化する分子は脂質や蛋白質だけではなく、エンドソームに取り込まれた細菌やウイルス由来のDNAやRNAも認識する（図2, 3）。TLR3はウ

イルス由来の二本鎖RNAを認識する。TLR7やTLR8はウイルス由来の一本鎖RNAや抗ウイルス活性をもつイミダゾキノリン誘導体を認識する。TLR9は細菌やウイルス由来のDNAを認識する。哺乳類由来のDNAは、シトシン（C）とグアニン（G）が隣りあって存在する頻度が低く、その大部分がメチル化されている。TLR9は微

生物特有の非メチル化 CpG DNA を認識することで自己由来の DNA と外来微生物由来の DNA を区別している。

TLRシグナルの活性化により転写因子NF κ B (nuclear factor- κ B) の活性化が誘導され、IL-1 や IL-6, TNF α (tumor necrosis factor α) などの炎症性サイトカイン産生を誘導する。さらに、抗原提示に関与するMHC Class II や補助刺激分子 (CD80, CD86, CD40 など) の発現を増強することで獲得免疫担当細胞であるヘルパーT細胞の活性化、分化を誘発する (図1)。また、核酸を認識する TLR (TLR3, 7, 8, 9) の活性化は I 型インターフェロン (interferon: IFN) の産生を誘導する特徴があり、I 型 IFN は抗ウイルス活性をもつ分子の発現を誘導および、MHC 分子の発現を増強し樹状細胞の成熟を誘導することでウイルスに対する生体防御系を活性化する。

病原体センサーは TLR だけではない。RLR [retinoic acid inducible gene-I (RIG-I)-like receptor] は細胞質に存在し、細胞に直接感染したウイルス由来の RNA を認識する (図3)。RLRは免疫担当細胞だけではなく上皮細胞や線維芽細胞など幅広い組織の細胞に発現している。細胞質には自己の RNA 差が存在し、二本鎖構造もとることがあるが5'末端がキャッピングと呼ばれる修飾を受けているためRIG-Iには認識されない。RIG-Iはキャッピングされていない RNA に応答することで、病原体特異的な応答を保持している。さらに、MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) も二本鎖 RNA に応答する。これらのセンサーは、リガンド認識により NF κ B や IRF などの転写因子が活性化され、炎症性サイトカインや I 型 IFN の産生を誘導する。

また、細胞質内の DNA センサーとして DAI (DNA-dependent activator of IRFs, 別名 DLM-1/ZBP1) や STING (stimulator of interferon genes) などが知られている (図3)。DAIは細胞質に存在し細胞に直接感染したウイルス由来の DNA を認識する。DAIは免疫細胞だけではなくさまざまな組織で発現しており、IFNにより発現レベルが増強される。DAIのリガンド認識により NF- κ B や IRF などの転写因子が活性化され、炎症性サイトカインや I 型 IFN の産生を誘導する。また、STING は細菌やウイルスによって産生される環状DNA, c-di-GMP (cyclic diguanylate monophosphate) や細菌やウイルス由来の DNA を認識する DNA センサーcGAS [cyclic GMP-AMP (cGAMP) synthase] により産生される環状DNA, cGAMPを認識する。STINGのリガンド認識によ

り転写因子 IRF が活性化され、I 型インターフェロンの産生を誘導する。

細胞質内のリガンドを認識する病原体センサーとして NLR [nucleotide binding-oligomerization domain (NOD)-like receptor] も知られている (図2)。NLRはヒトでは20種以上、マウスでは30種以上同定されている。細菌外壁のペプチドグリカン由来の分子を認識するNOD1やNOD2、フラジェリンを認識するNAIP5 (neuronal apoptosis inhibitory protein 5) や IPAF (ICE protease-activating factor) などが知られる。また、種々のアジュバントを認識し活性化する NALP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3) も NLR の一種である。NALP3は細菌由来のRNAや毒素などの微生物成分だけでなく、宿主由来の核酸代謝産物の尿素や ATP も NALP3 を活性化する。また、鉱山や建築物解体時に発生するケイ酸化合物 (シリカ) やアスベスト、アジュバントとして知られるアラム [alum (水酸化アルミニウム)] は、マクロファージのリソソーム構造を障害し、その結果としてNALP3を活性化する。NLRシグナルの活性化は、炎症性サイトカインの産生や抗菌ペプチドの産生を誘導するだけでなく、IL-1 β やIL-18の活性化に必須な caspase-1 を活性化する。活性化の際にNLRを中心とした蛋白質複合体であるインフラマソームが形成されることが特徴的である。インフラマソームの形成により活性化した caspase-1 はIL-1 β やIL-18の前駆体を切断し活性化型に変換し、種々の炎症応答を誘導する。

病原体センサーとさまざまな疾患

病原体センサーおよびそのシグナル関連分子の異常による、さまざまな疾患が報告されている。ヒトでは単純ヘルペスウイルスに罹患しやすい患者にTLR3 応答性の低下を起こす TLR3 遺伝子異常が見つかった³⁾。また、TLR3, TLR7, TLR9 の細胞内局在を制御する分子 Unc93B1 (Unc93 homolog B1) の機能欠損変異 (412 番目のアミノ酸がヒスチジンからアルギニンに変異) マウスにおいてTLR3の応答性低下がみられ、単純ヘルペスウイルスへの罹患性が高まる⁴⁾。また、マウスではインフルエンザウイルスの感染による急性肺障害やサイトカイン産生はTLR4により増幅されており、TLR4の阻害剤が肺障害に有効であることが報告されている⁵⁾。

上述したように、感染症防御という観点から病原体受

容体の存在は重要だが、近年の研究により病原体受容体の異常が自己炎症疾患や自己免疫疾患に関与することが報告されている。

自己炎症性疾患とは、自己抗体や自己応答性T細胞とは関係なく、自然免疫に関わる遺伝子異常により引き起こされる炎症性疾患で、病原体受容体の変異は主因の一つである。ヒトではNLRファミリーのNLRP3の活性化型変異により持続的なインフラマソームの活性がみられIL-1 β が産生されやすくなり、クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) と呼ばれる疾患を引き起こす⁶⁾。また、遺伝子変異をもたないヒトでも NALP3 のリガンドであるケイ酸やアスベストなどの粉塵を長期間摂取すると、塵肺と呼ばれる肺疾患が生じる⁷⁾。さらに炎症性腸疾患の一つであるクローン病では、白人においてNLRファミリーのNOD2に機能欠損型変異をもつ患者が有意に多いことが報告されている。また、Unc93B1の34番目のアスパラギン酸をアラニンに置換した変異体は、TLR7の応答性を亢進しTLR9の応答性は抑制する。この変異体のノックインマウスでは、TLR7依存的な脾臓の肥大や肝炎を引き起こす⁸⁾。これらの炎症性疾患の一因として考えられるのが、病原体センサーの内因性リガンドである。TLRは、外来微生物の分子構造以外にも細胞死などに際して放出される自己由来の分子を内因性リガンドとして認識し、免疫応答を誘導すると考えられているが、自己由来のリガンドは未知であり今後の研究課題となっている。

自己免疫疾患においても病原体センサーの関与が報告されている。ニッケルによる金属アレルギーの発症においてTLR4が深く関わっていることが報告されている⁹⁾。また、SLEモデルマウスのMRL-lpr/lprマウスでは、TLR7を欠損させることで抗RNA自己抗体の産生量が低下して病態が緩和され、一方、TLR7の発現が上昇するTLR7トランスジェニックマウスは自然発症性にSLE様の糸球体腎炎を発症して死亡する¹⁰⁾。また、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) モデルの一つであるマウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) でもTLR9の欠損により症状が緩和される。これらの報告は、TLRの過剰応答が自己免疫疾患の病態に関与することを示唆しており、SLEやMSは効果的な分子標的治療が確立されていないことから、病原体センサーが新たな分子標的として期待される。

おわりに

遺伝子欠損マウスの解析や、特定の疾患のヒトでみられる遺伝子異常の解析により、自然免疫が感染症だけではなくさまざまな非感染性疾患に関与することが明らかにされてきた。また、記述した疾患に加え、TLRが腫瘍やメタボリックシンドロームの発症に関与することも報告されている。今後、これらの知見を活用することにより、感染症の治療だけではなくアレルギー疾患や、自己免疫疾患の治療法の開発につながるものが期待されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 三宅 健介, 研究費・助成金 (第一三共)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Akira S, et al. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
- 2) Mills KH. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 807-22.
- 3) Zhang SY, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007; 317: 1522-7.
- 4) Tabeta K, et al. The Unc93b1 mutation 3d disrupts exogenous antigen presentation and signaling via Toll-like receptors 3, 7 and 9. *Nat Immunol* 2006; 7: 156-64.
- 5) Shirey KA, et al. The TLR4 antagonist Eritoran protects mice from lethal influenza infection. *Nature* 2013; 497: 498-502.
- 6) Kastner DL, et al. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784-90.
- 7) Dostert C, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320: 674-7.
- 8) Fukui R, et al. Unc93B1 restricts systemic lethal inflammation by orchestrating Toll-like receptor 7 and 9 trafficking. *Immunity* 2011; 35: 69-81.
- 9) Schmidt M, et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 2010; 11: 814-9.

- 10) Banchereau J, et al. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 2006; 25: 383-92.

Abstract

Innate immunity

Chikako Yamamoto and Kensuke Miyake

Division of Innate Immunity, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Infections, such as tuberculosis and influenza, are still wonders. Since multicellular organisms, such as humans, are always being exposed to invasions of pathogens, recognition and exclusion of the pathogenic organ by activation of an immunological system are among the constant maintenance mechanisms for a multicellular organism to be materialized. Especially, innate immunity is an immune system that functions in the early stages of pathogen infection. Activation of acquired immunity is induced by the activation of innate immunity. Innate immunity is indispensable to the initial response of infection. Furthermore, by research in recent years has been reported, being deeply concerned with the onset of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). In this paper, it starts in the initial response of pathogen infection and outlines the role of innate immunity in the development of symptoms of diseases, such as an autoimmune disease.