

1

自然免疫を知る

金澤伸雄

What's new?

免疫(immunity)という言葉は、いわゆる感染症に対する「二度なし」現象から名付けられたもので、その本態はリンパ球におけるゲノム編集による特異性の高い抗原受容体の形成であり、生来備わった病原体に対する防御機構としての自然免疫(innate immunity)に対して獲得免疫(acquired immunity)として区別される。1996年のHoffmanらによるTollを欠損したショウジョウバエがカビに無抵抗になるという事実の発見¹⁾、1998年のBeutlerらによるLPSに不応答なC3H/HeJマウスの原因がTLR4の変異であることの発見²⁾、さらにわが国の審良らによる多くのノックアウトマウスを用いた微生物認識機構の解明により、ミレニアム前後に自然免疫の研究が花開いた。1997年の家族性地中海熱の原因遺伝子の同定に続き、ゲノム解析技術の進歩によって同時期に解明が進んだのが、これら免疫機構の先天的異常としての原発性免疫不全症と遺伝性自己炎症性疾患である。

Essence

生体の最初の防衛線としての自然免疫には、いわゆる免疫担当細胞だけでなく、外界との境界に当たる皮膚や粘膜上皮のバリアや抗菌ペプチド、体液中の補体系なども含まれ、生体の恒常性を保つために必須である。表皮有棘層に常在するランゲルハンス細胞がclaudin-1を発現してタイトジャンクションを保ちながら樹状突起を伸ばして抗原を捕捉するのも、重要な自然免疫現象である³⁾。

微生物が表皮のバリアを破って侵入すると感染成立となるが、体液中の補体が第2経路あるいはレクチン経路にて活性化し微生物を攻撃するとともに、好中球や単球を局所にリクルートし、間質に常在するマクロファージとともに微生物を貪食・殺菌するのを助ける。活性化したランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞は所属リンパ節に遊走し、捕捉した抗原情報をナイーブT細胞に提示する。このとき重要な役割を果たすのが、各細胞が発現するパターン認識受容体(pattern recognition receptor; PRR)である。その代表であるToll様受容体(Toll-like receptor; TLR)は細胞膜またはエンドソーム膜に存在し、特異的な微生物成分(pathogen-associated molecular pattern)を認識すると、アダプター分子のMyD88を介して転写因子のNF- κ Bに代表されるシグナル伝達を活性化し、炎症を惹起する。細胞膜にはCタイプレクチン受容体(C-type lectin receptor; CLR)もあり、真菌の細胞壁成分である β グルカンを認識するdectin-1などが含まれる。MyD88欠損により反復性化膿性細菌感染症、

dectin-1 欠損により慢性皮膚粘膜カンジダ症を発症する。筆者がクローニングし 2003 年に報告した DC immunoactivating receptor (DCAR) も近年、抗酸菌の糖脂質を認識し Th1 応答を惹起することが判明した⁴⁾。さらに最近、アトピー性皮膚炎のモデルである NC/Nga マウスのゲノム解析により、ダニのムチン様物質を認識する macrophage galactose-type lectin (MGL) の変異がその原因であることが明らかとなった⁵⁾。すなわち、PRR は樹状細胞による抗原提示を介して獲得免疫をも制御する。

一方、細胞質内には NOD 様受容体 (nucleotide-binding oligomerization domain [NOD]-like receptor; NLR) と RIG-I 様受容体 (retinoid acid-inducible gene I [RIG-I]-like receptor; RLR) があり、いずれも変異が遺伝性自己炎症性疾患の原因となる。NLR の NOD2 は、細菌細胞壁の共通成分である muramyl dipeptide を認識し、NF- κ B を活性化する。NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3 (NLRP3) は、微生物成分だけでなく尿酸結晶など傷害・危険因子 (damage/danger-associated molecular pattern) によって活性化すると、ピリンドメインを介して apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) とインフラマソームを形成し、カスパーゼ 1 の活性化により IL-1 β を分泌させる。また RLR の MDA5 は、ウイルスや生体由来の dsRNA を認識し、転写因子の interferon regulatory factor (IRF) の活性化により IFN α/β を産生させる。これらの受容体の機能獲得型変異により、ブラウ症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、エカルディ・グティエール症候群を発症する。

自己炎症性疾患は、獲得免疫の異常による自己免疫疾患に対して自然免疫の異常による炎症性疾患と定義され、PRR 以外にもさまざまな自然免疫関連遺伝子の変異が同定されている。また、MyD88 欠損症と慢性皮膚粘膜カンジダ症のほか、原発性食細胞機能不全症・欠損症と先天性補体欠損症も、自然免疫異常による原発性免疫不全症に含まれる。

Why important?

自然免疫システムについて、その遺伝子異常による原発性免疫不全症と遺伝性自己炎症性疾患を絡めて紐解いた。これまで、遺伝子改変マウスを用いて多くの遺伝子の重要性が示されてきたが、原因不明の希少難治性炎症疾患症例の遺伝子解析から、ヒトにおいて重要な新たな自然免疫制御機構が見出される時代となっている。今後さらなる情報と技術の革新により、自然免疫を中心とした免疫システムの全容解明と、難治性炎症・免疫疾患に対する治療法の開発が期待される。

References

- 1) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. Cell. 1996; 86: 973-83.
- 2) Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Science 1998; 282: 2085-8.
- 3) Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. J Exp Med. 2009; 206: 2937-46.
- 4) Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, et al. Immunity. 2016; 45: 1245-57.
- 5) Kanemaru K, Noguchi E, Tahara-Hanaoka S, et al. Sci Immunol. 2019; 4: eaax6908.