

「自然免疫」最前線

巻頭インタビュー

大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長／教授

構成●飯塚りえ *composition by Rie Iizuka*

審良 静男

免疫システムの常識を覆した「Toll様受容体」

体内に侵入してきた病原体に対し、免疫システムが抗体を用意し、次に同じ病原体が体内に侵入してきた時にはその抗体によって侵入者を識別し退治するということはよく知られている。獲得免疫系と言われるこの仕組みこそが、免疫システムの重要な役割と考えられてきた。しかし、ここ数十年の研究により、このような従来の免疫システムの概念を覆す画期的な発見が続いている。そのきっかけが、自然免疫系に常在する樹状細胞の「Toll様受容体＝TLR」の発見である。TLR研究の第一人者として活躍し、2011年のノーベル生理学・医学賞の候補ともなった審良静男大阪大学教授に話をうかがった。

——一般的によく知られている獲得免疫に対し、自然免疫という概念はまだまだ浸透していないが、最近では免疫システムの重要な役割を果たしていると注目されつつある。自然免疫とは、どのようなシステムなのか。

免疫というと、たとえば、一度麻疹にかかったら二度とかからない、というイメージがあります。これは個々の生物が後天的に備える免疫で、しかも脊椎動物

にしかない機構、すなわち獲得免疫です。しかし、私たちの研究では、免疫は人間も昆虫も、またアメーバのような下等生物も共通して持っており、病原体の侵入を感知する仕組みが、生体の免疫に関して大きな役割を果たしていることが分かったのです。それが自然免疫です。

自然免疫の研究は、病原体のセンサーである「Toll様受容体＝TLR (Toll-like receptor)」という受容体が発見されたことをきっかけにして広がりました。昔から自然免疫という概念はあり、マクロファージ（貪食細胞）が、病原体などを食べて消化するというのは、メチニコフ¹の時代から分かっていたことです。ただ昆虫などの下等動物はもともと獲得免疫がなく、自然免疫系統の細胞が中心です。そして脊椎動物になって初めて獲得免疫という機構が出てくるため、以前は下等動物は自然免疫が中心、脊椎動物になると、自然免疫は不要になり、獲得免疫が免疫機構の中心になったと考えられていたのです。

自然免疫におけるプレイヤーは、好中球という白血球の一種、貪食細胞と言われるマクロファージや樹状

審良静男（あきら・しずお）
1953年大阪生まれ。大阪大学医学研究科博士課程修了後、カリフォルニア大学バークレー校博士研究員、兵庫医科大学学生化学教授、大阪大学微生物病研究所自然免疫学分野教授等を経て、2007年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長。総合科学技術会議が選んだ日本の最先端科学者30名のうちの1名として、内閣府・最先端研究開発支援プログラム「免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立」（審良プロジェクト）を率いている。ガードナー国際賞、文化功労者、朝日賞、ロベルト・コッホ賞など、受賞歴多数。



¹メチニコフ（1845～1916） ロシア出身の細菌学者。体内に侵入した病原体を「食べる」細胞、すなわちマクロファージを発見。「免疫に関する貢献」により1908年ノーベル生理学・医学賞受賞。

細胞などの免疫細胞です。これらは、病原体が入ってきたら最初に活動して生体を守ります。病原体が侵入してくると、好中球やマクロファージといった免疫細胞は、病原体をどんどん食べていきます。そしてそれらの中で樹状細胞は、食べた病原体の断片を表面に出しながら、感染している場所からリンパ節へと移動します。樹状細胞はリンパ節に移動すると、そこで待っているT細胞に、病原体、つまり抗原を示します。専門的な用語では、これを「抗原提示」と呼び、これによってT細胞は病原体を認識し、抗体を作ったり、さまざまな指令を的確に出すことができるのです。

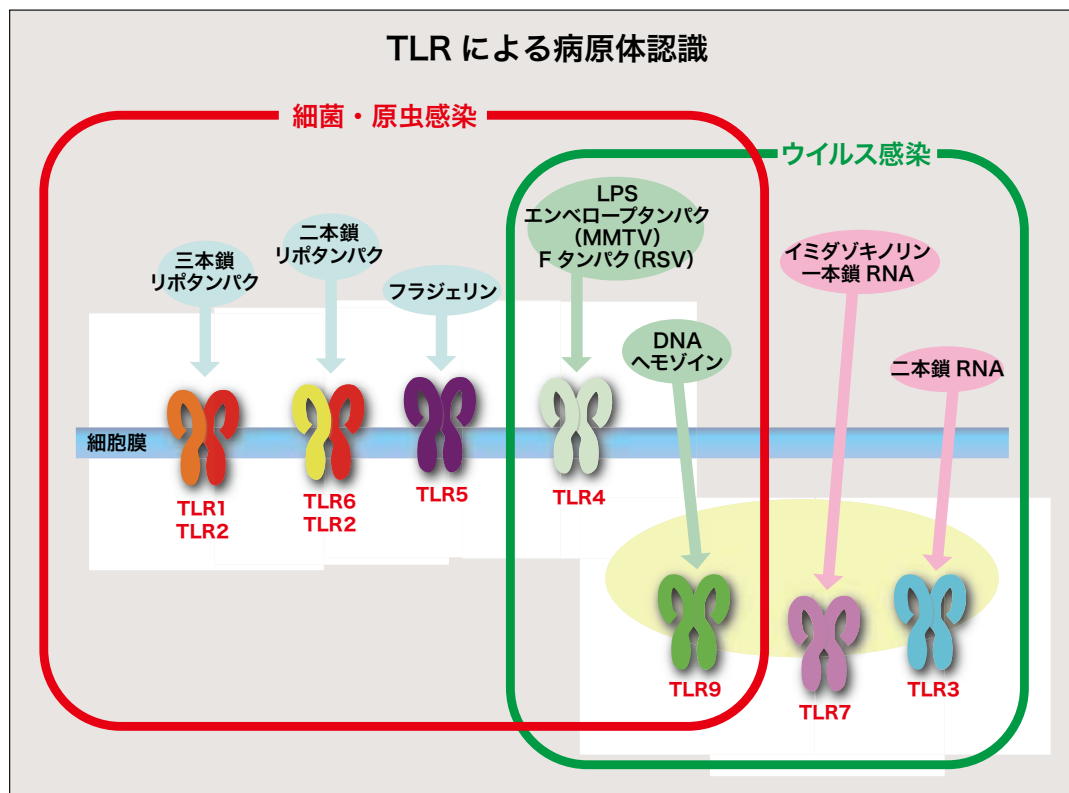
獲得免疫においては、ヘルパーT細胞が、病原体を入手したという情報を得てキラーT細胞に指令を出したり、T細胞から指令を受けたB細胞が抗体を生産して病原体を退治したりという仕組みになっていますから、この現象だけを見ると、T細胞が中心で、樹状細胞など自然免疫担当細胞はただ単に病原体の切れ端を運ぶだけの役割でしかないように見えます。つまり自然免疫系の細胞は、病原体を認識しておらず、手当たり次第に退治すると考えられていたのです。しかし実際は自然免疫系による病原体認識という段階がな

ければ、ヘルパーT細胞は、抗体を作るとかキラー細胞を「出動」させるといった指令を出すことはできないのです。このように、自然免疫と獲得免疫とはどちらが上、下という関係ではなく、相互に補完して生体を病原体から守っているのです。

TLRによって感知する成分が異なる

——従来の免疫の常識を覆したのは、目の前に現れた病原体をただ食い散らかすだけと思われた自然免疫系の細胞が、実は基礎的な病原体のセンサーを備えており、時には敵のDNAまでも感知するという高度な仕組みを備えていることが、審良教授の研究チームによって明らかになったからだ。

マクロファージの細胞膜の表面に、病原体を認知するTLRという分子があることが、アメリカの研究者によって発表されたのは1997年です。まず、1980年代の初めに、ショウジョウバエの発生に関わる遺伝子として「Toll」の研究があったのですが、その後1996年に、2011年ノーベル賞を受賞したフランスのジュール・ホフマン教授などが、Tollはハエのカビ感染防御においても機能しているということを発見したのです。



TLRは、細菌・原虫、ウイルスなど、さまざまな病原体を認識する。各TLRによって、居場所、認識する成分も異なる。

それでも、当時、Tollというのは昆虫特有のものであって、哺乳動物の場合は、インターロイキン^{*2}1受容体 (IL-1R) が同様の機能を有するのではないかと考えられていました。しかし、その後、アメリカの研究者によって、「ヒトToll」、つまりTLRが5つ発見されます。

TLRが認識するのは、各微生物特有のさまざまな

^{*2} インターロイキン (IL) 免疫システムの細胞から分泌されるタンパク質で特定の物質に情報伝達する役割を持つサイトカインの一種。情報伝達分子。

分子構造です。病原体を認識すると、サイトカイン(炎症物質)を産生したり、情報伝達物質などの産生を促し、Tリンパ球を活性化させ、免疫応答を誘導したりします。TLRが感知するのは、病原体の成分で、各TLRによって感知する成分が異なります。これも、私たちの研究で、ある遺伝子の機能を欠如させた「ノックアウトマウス」という手法を使って明らかになりました。

TLRファミリーは現在11種類ほど見つっていますが、むしろその程度の数しかありません。当然、病原体の数のほうが多いわけですから、TLRは病原体そのものを認識するのではなく、病原体に共通して存在する成分をよりどころにしています。ちなみに獲得免疫系では、それぞれの病原体のペプチドを認識します。10～20のペプチドを認識し、それらの組み合わせによって病原体を識別し、特異的に攻撃するということになります。しかしペプチドというのはタンパク質ですから、その「顔」をいろいろに変異させてさまざまな姿の病原体を作っていくことになり、識別が必ずしもうまく働くとは限りません。

他方、十数種のTLRが認識するのは、病原体の構成物で変異することがなく、さらに、それがなくなってしまうたら病原体も死んでしまうような、彼らにとって非常に重要な分子です。発見当初は、TLRは主に細菌菌体成分を認識するものとして考えられていたのですが、現在ではいくつかのTLRは、ウイルス

の構成成分を認識していることが明らかになっています。

重要なのはそれぞれのTLRが何を認識するのかという点ですが、TLRファミリーの中で最初に見つかったのはTLR4です。TLR4は、リポポリサッカライド(LPS)などリポ多糖を感知します。細菌にはグラム陰性菌とグラム陽性菌とがありますが、LPSというのは、グラム陰性菌の表面にある構成成分で、死に至る敗血症性ショックを引き起こす物質です。

病原体のDNAをも認識するTLR

驚きだったのは、TLR9が病原体DNAを認識することでした。当時の科学では、生命の核となるDNAを細胞が認識するということ自体、非常識な考え方でした。このTLR9は、細胞内部に存在してヘルパーT細胞への刺激も最も強いセンサーであり、今後、感染予防、抗アレルギー療法、がん免疫療法などへの応用が期待されています。

さらにTLRファミリーの中には、DNAウイルスだけでなくRNAウイルスまでも感知するTLR7、TLR8が見つかりました。TLR7を見つけたのは、イミダゾキノリンという化学合成物質がきっかけです。すでに尖圭コンジロームの治療軟膏薬として、非常に効果があると知られていたのですが、なぜ効くのかは解明されていませんでした。それが研究室に持ち込まれ、

TLRが刺激されることが分かりました。この軟膏は核酸とよく似た構造をしていることや、DNAを認知するTLRがあるのだからRNAがあつてしかなるべきと考えて実験してみたところ、やはり、というわけです。このイミダゾキノリンは、インターフェロンの産生に関連するTLR7を使ってHPV(ヒトパピローマウイルス)を退治しようという仕組みだったわけです。

もう一つ、この件では、TLR7がRNAウイルスのRNAを認識すると同時に薬で刺激されるというのも意外でした。というのも受容体は一般的に一対一対応になっているのですが、そ

TLR が感知する病原体成分

| Toll 様受容体 (TLR) | 病原体成分 |
|-----------------|-------------------------|
| TLR1+TLR2 | 病原菌のリポタンパク質 |
| TLR2 | リポタンパク質、グラム陽性菌のペプチドグリカン |
| TLR3 | 一部のウイルスにある二本鎖 RNA |
| TLR4 | グラム陰性菌のリポ多糖(LPS) など |
| TLR5 | 病原菌のべん毛 |
| TLR6+TLR2 | マイコプラズマのリポタンパク質 |
| TLR7 | ウイルスの一本鎖 RNA |
| TLR8 | ウイルスの一本鎖 RNA |
| TLR9 | 病原菌やウイルスの DNA(CG 配列) |

現在、TLRは11種類発見されている。TLRは病原体そのものを認識するのではなく、病原体を構成するタンパク質やDNAなどの物質を感知する。

「自然免疫」最前線

の後の研究で、TLR4も、LPSのみならず、ウイルスのタンパク成分や内在性の炎症に関わる物質も認識するなど、TLRという受容体が形の違うものを同時に認識するということも分かったのです。

——こうして多くのTLRファミリーと、それぞれが認識する成分や細胞内の伝達経路なども明らかになって、自然免疫という機構そのものや、さらに獲得免疫への情報の橋渡しなど、新しい免疫の仕組みも理解されるようになってきた。現在では、これらの成果を臨床の場で生かすべく、さまざまな研究が続いている。

今、TLR2とTLR4は、メタボリック症候群や動脈硬化といった慢性炎症に関わるのではないかと注目されています。熱ショックタンパク質¹³などは、直接、TLR4を刺激しますし、細胞核内にあるHMGB1という非ヒストンタンパク質も、TLR2やTLR4を刺激して、炎症を引き起こすと言われています。

またTLRと自己免疫疾患との関わりも言われています。先に述べたようにTLRは、DNAやRNAを認識、区別するとしましたが、それは完璧ではありません。RNAなどウイルスも人間も変わらないでしょう。

DNAについても同様です。TLRが、認識したDNAを病原体のものだと判断するのは、多くの病原体が持っていて、哺乳類には少ないと言われる塩基のCG配列¹⁴です。しかし人間の遺伝子は2万2000あり、それらの遺伝子で30億文字ほどの遺伝情報が書かれているのですから、その中にCG配列が出現するのは避けられません。そこで人間の遺伝子配列には、CG配列に炭素と水素を結びつけ、いわゆる「メチル化」をして病原体のCG配列と区別しようという仕組みも持っています。しかしこれもやはり完璧ではなく、当然一部はメチル化されないものもあって、全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患との関連が疑われています。

自己免疫疾患というのは、多くの場合、ウイルスや細菌に感染したことがトリガーとなって起こっています。臨床の現場では、細菌やウイルス自体は死滅しても、体内の死んだ細胞の残骸や炎症成分によって刺激を受けて慢性化しているのではないかとされています。TLRという受容体は病原体がなくても活性化される状況が多くあるようで、この複雑な動きは、今後

さらに研究が必要です。

発見されつつあるさまざまな受容体

——TLRが発見されたことで広がった自然免疫という分野は現在、TLRだけでなく、細胞質内のウイルス由来のRNAの認識に関わるRLR(RIG-I-like receptor)、TLRと構造の似た細胞質内の受容体で、病原体の細胞壁由来成分や異物(尿酸結晶、アルミニウムゲル等)の認識に関わるNLR(NOD-like receptor)など、4系統ほどが見つかっている。

細胞内にいる受容体NLRは、いわゆるインフラマゾームというタンパク質の複合体を形成する要素の一つであり、インフラマゾームは、IL-1を産生するためにのみ存在する装置です。現在、私たちはTLR以外にインフラマゾームの研究も行っています。というのもIL-1というサイトカインは、他のサイトカインと異なり、刺激があつてすぐに分泌されるのではなく、まず分子量の大きいPro IL-1という物質が産生され、それがCaspase-1という酵素によって切断されて、小さくなってから細胞質から外に出て活性するのです。同じようなインフラマゾームが3つから4つあります。

インフラマゾームの中には、細胞のべん毛成分であるフラジェリンを認識するものがあります。フラジェリンは、細胞の外側ではTLR5が感知する成分で、その時には数種のサイトカインが産生されるのですが、細胞内ではインフラマゾームが刺激されてIL-1が出てくるのです。つまり、同じ物質を認識した後の反応が細胞の内と外で異なるということですが、産生されるIL-1は生体内の炎症反応に深い関係があり、この機構が解き明かされれば、免疫疾患などの解明にもつながるものと思われます。

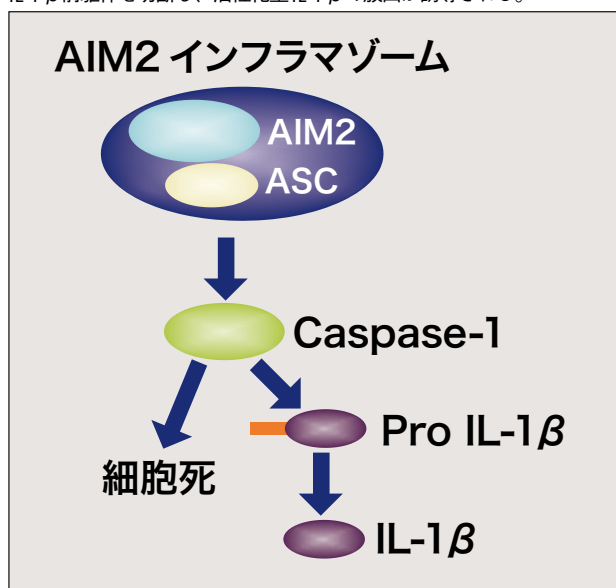
またNLRの中で注目されているのは、NLRP3でしょう。これはセンサーではあるものの病原体を認識するのではなく、クリスタル、つまり結晶を認識するセンサーなのです。尿酸結石などを感知するので、このセンサーが発見されて、痛風発作の原因も解明されました。

これにもIL-1が関与しています。痛風発作がなぜ起こるかといえば、IL-1が産生されるからです。尿酸値が上昇して滑膜に尿酸結晶ができ、それをマクロ

¹³熱ショックタンパク質 細胞が細菌やエタノール、あるいは炎症などさまざまなストレスにさらされた時に多く発現するタンパク質。細胞を保護する。

¹⁴CG配列 DNAの遺伝情報は、4つの塩基、A(アデニン)、T(チミン)、G(グアニン)、C(シトシン)によって書き込まれているが、GACGTTなど真ん中にCとGが隣り合って出現するもの。

AIM2インフラマゾームが病原体のDNAを認識すると、まず酵素の一種であるCaspase-1が活性化される。次にCaspase-1がサイトカインIL-1 β 前駆体を切断し、活性化型IL-1 β の放出が誘導される。



ファージが食べる。マクロファージの中で、NLRP3が活性化されてインフラマゾームができ、その後、酵素のCaspase-1でIL-1が切断され、IL-1が細胞の外に産出され、それが滑膜細胞に働いて、ケモカインというサイトカインが分泌される。ケモカインが分泌されると、今度は白血球が集まってきて炎症が起こるといふ、痛風発作のメカニズムも完全に分かっています。そこで、鎮痛剤か抗炎症剤を用いてきたこれまでの治療に対して、欧米などではすでにIL-1の阻害物質が使われており、劇的な効果を上げています。

アルツハイマー病と自然免疫の関係

他にも小児地中海熱という遺伝性の免疫疾患があります。発熱や腹膜炎など慢性的に炎症が起きる疾病ですが、これもインフラマゾームに関連する遺伝子に異常があって、インフラマゾームが常に活性化されているために起こるものです。このような先天性異常の疾患に対しても、IL-1の阻害物質を投与することで絶大な効果を上げているのです。

今、インフラマゾームに大変な注目が集まっているのは、インフラマゾームが、IL-1を産生するためだけの装置であるため、逆に言えばこのメカニズムで炎症が起きるといふ疾患の場合は、IL-1の阻害物質を用いれば非常に有効な治療となるからです。インフラマゾームは、痛風の治療で注目されたのですが、実は

結晶になった物質に反応して炎症を起こすということも分かってきました。例えばアスベストなども結晶ですから、マクロファージが食べて、同じようにIL-1が産生されるというメカニズムは変わりません。それがアスベストによるがん化につながるかどうかはさらに研究が必要ですが、炎症が起こるのは、間違いなくアスベストによってインフラマゾームが活性化された結果です。

また脳に蓄積されてアルツハイマー病の根本原因物質と言われている β アミロイドも、自然免疫が過剰に活性化されてしまって炎症を起こしてしまうことが分かってきました。人工関節などプラントも、金属が腐敗などして結晶化すると炎症が起きますが、これも同様のメカニズムと考えられます。動脈硬化も、コレステロール結晶がインフラマゾームを活性化させるからだと言われています。

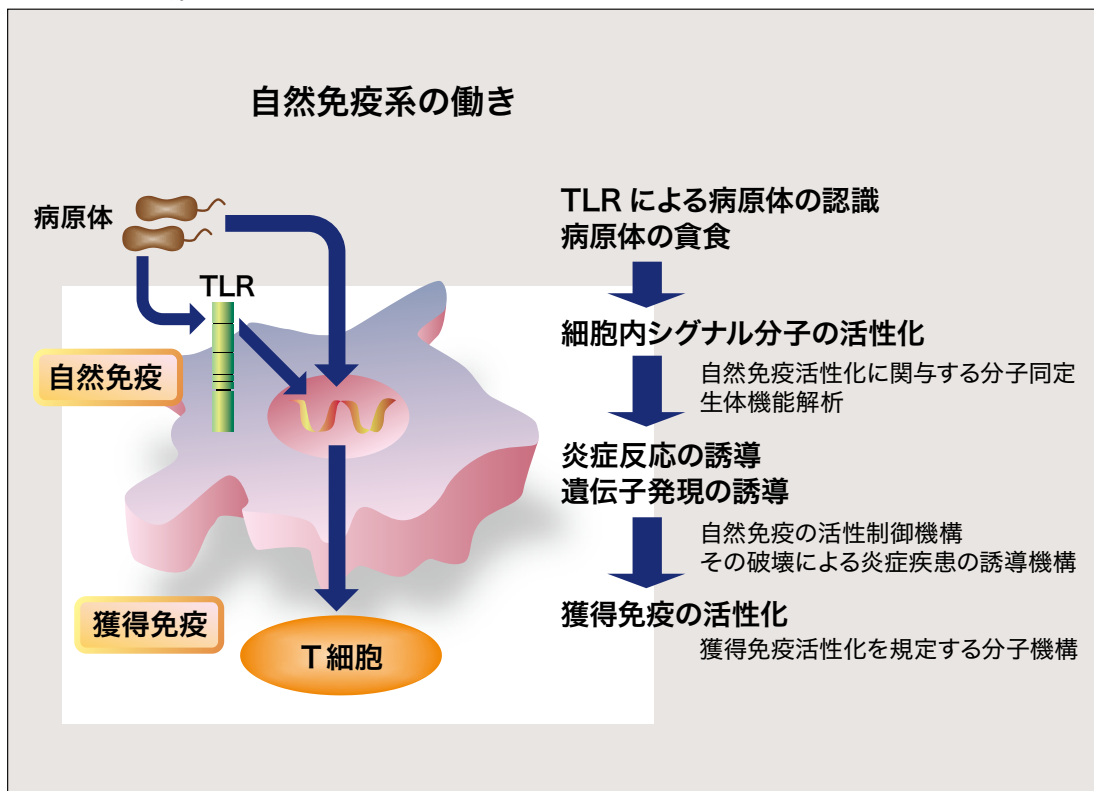
どのような物質であれ、体内で結晶化したものは、マクロファージが消化しきれず死んでしまい、結晶が体内に残ってしまう。それら进行处理しようと新しいマクロファージがまた食べに来て、食べ切れないという状態が繰り返され、どんどん炎症が起きる。つまり消化・分解できない結晶は、自然免疫系を過剰に活性化してしまうと考えられます。

——免疫疾患であるがんについても、TLRをはじめとした一連の自然免疫系の解明によって、新しい治療が期待されるなど、TLRによって開かれた免疫の新しい扉から世界が広がっている。原始的と言われてきたマクロファージや獲得免疫についても、まだまだ解明すべきテーマがあると審良教授は言う。

免疫を活性化させるというがんの治療では、自然免疫を刺激して、獲得免疫を活性化させるという方法が考えられています。1890年代には、毒性を弱めた病原体を注入してがんを治療するといういわゆるコーリーの毒といった治療法もありましたし、最近の話では2～3年前からキラーT細胞を活性化させるがんペプチドを注入するという治療法があります。このどちらも考え方は間違っていないと思いますが、いくらがんペプチドを注入しても、樹状細胞の活性化つまり補助機能分子の誘導がなければキラーT細胞が活性化しませんから、まずは自然免疫を活性化させる必要があります。

「自然免疫」最前線

自然免疫に関わる分子の研究を進め、免疫の仕組み全体を把握することが、さまざまな疾病の治療にもつながっていく。



今は、この、何だか妙な動きをするマクロファージに改めて興味が湧いてきました。マクロファージはさまざまな疾病に関わっているように思うのですが、その辺りの研究はまだ進んでいません。でも愚鈍に見えて、先のM1マクロファージ、M2マクロファージのように、が

そこで、現在、樹状細胞上にがんペプチドとTLRを活性化させる成分とを入れ込んだ治療が考えられています。

新たなステージに入ったがんの免疫治療

ただ免疫機構というのは、T細胞の活性を抑制するレギュラトリーTという細胞が存在し、行きすぎた免疫の働きを制御し生体を防御する仕組みも持っています。その制御を外してTLRを活性化させて、がんを治療するという方法は、確かに慢性腸炎などの自己免疫疾患を起こす可能性がある、言ってみれば過激な治療ですが、アメリカではすでに治験が進んでいると思います。

また大きくなったがんは、それ自体が免疫機能を抑制するような物質も産生しています。例えばM1というマクロファージは、がんを退治しようとしています。がんが大きくなってくるとM2マクロファージが出現して、がんの転移を助けたり、免疫反応を抑えるような働きをするようになります。がん免疫の治療も、自然免疫研究の進展によって、新しいステージに突入しています。

人を退治する可能性があるかと思えば、逆にがんの味方をしている時もあり、同じものが変容したり、千差万別、意外と状況に応じていろいろなことをする細胞です。脂肪細胞が大きくなると、なぜかマクロファージが脂肪の間に入ってくるのですが、その入ってきたマクロファージが悪さをして、糖尿病などの原因となっているという説もあります。代謝疾患だと思われていた糖尿病は、実は自然免疫系の病気だというわけです。

それから獲得免疫にもメモリーという、興味深い大きなテーマがあります。ワクチンでも、一度で一生持つものもあれば、毎年必要なものもあり、それがなぜなのかはまだ分かっていないのです。獲得免疫の「二度なし」のメカニズムを解明できたら、優れたワクチンができる可能性もあります。

生物の免疫機構は、この十数年で飛躍的に研究が進み、膨大な細胞の個々の動きに関する知見が深まりましたが、それらがどのようなつながりを持ち、体全体のシステムとしてどのように機能しているのか、という研究はこれからです。そして人々の健康や医学の発展につなげたいと思います。

