

自然免疫における液性応答と細胞性応答

中西 義信

Humoral and Cellular Responses in Innate Immunity

Yoshinobu NAKANISHI

*Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Shizenken, Kakuma-machi,
Kanazawa City 920-1192, Japan*

(Received July 27, 2006)

The immune system is divided into innate and adaptive immunity. Either immunity consists of humoral and cellular responses, and immunity is maximized when both responses coordinately function. Adaptive immunity has been intensively studied, while it was only recently that we gained some understanding of innate immunity. In particular, cellular responses in innate immunity have been poorly understood compared with humoral responses. In addition, the mechanisms and roles of innate immune responses could be distinct between the organisms that possess both innate and adaptive immunity and those possessing only innate immunity. On the other hand, invading pathogenic microbes employ various strategies to inhibit the host immune system for their survival. I here summarize what needs to be known to gain a deeper understanding of the innate immune response. The readers are suggested to refer to the accompanying articles for more detailed description.

Key words—apoptosis; infectious disease; innate immunity; pathogen-associated molecular pattern; pattern recognition receptor; phagocytosis

1. はじめに

2003年に死去したJaneway氏の予測¹⁾が的中し、限られた種類の微生物目印分子が限られた種類の受容体に認識されて誘導される免疫の存在が明らかになった。これは、それまでの免疫、すなわち微生物特有の物質1つ1つを抗原として識別する抗体が主役となる反応とは概念を異にするものであり、既知の免疫とは区別されて自然免疫と名付けられた。それまで知られていた獲得免疫は一部の魚類及びそれより複雑な構造を持つ生物だけが持つのに対して、自然免疫は多細胞生物全般に存在する生体防御機構だと理解されている。²⁾

多くの読者は自然免疫と聞くと、「TLRファミリーやNODファミリーが感染微生物を認識してNF- κ BやMAPキナーゼに情報を伝え、最終的に抗微生物物質が生産される」という仕組み³⁾がよく

分かっている」と思うことだろう。そのこと自体は正しいが、実は自然免疫全体ではもっと多くの応答が起きており (Table 1)、そのほとんどについて詳しい仕組みはまだよく分かっていないのである。上述の応答機構は、抗菌ペプチドなど一部の抗微生物物質生産の仕組みを説明するが、活性酸素など他の抗微生物物質の生産そして炎症調節物質生産や補体活性化の仕組みにも適用されるかどうかは不明である。それ以上に、細胞性自然免疫応答にTLRファミリーやNODファミリーが直接に関与することについては、否定的な考えの方が大きい。このよう

Table 1. Humoral and Cellular Responses in Innate Immunity

Humoral response
Production of anti-microbial substances
Production of inflammation-regulating substances
Activation of complement components
Cellular response
Phagocytic removal of microbes and microbe-infected host cells by phagocytes
Encapsulation and killing of microbes by immune cells
Melanization of wound sites by immune cells

金沢大学医学系研究科(薬学部兼任)(〒920-1192 金沢市角間町自然研薬学部)

e-mail: nakanaka@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウムS5で発表したものを中心に記述したものである。

に、免疫反応の誘導機構だけを見ても、自然免疫の理解はまだなされていないのである。さらに、哺乳類のような自然免疫と獲得免疫の両方を持つ生物と自然免疫しか存在しない昆虫などでは、自然免疫の仕組みと役割が異なる可能性がある。このような観点からの解析はこれまでなされていない。以上のような課題が解決されなければ、免疫反応を人為的に変動させる新規医薬品の開発など、自然免疫の仕組みを有効に医療に応用する道筋はみえてこない。この小文では、自然免疫応答に関するこれまでの知識を整理し、今後に解明されるべき課題を洗い出す。ただし、ここでは概要に留めるので、より詳しい解説については本号に掲載されている他の論文を参照願いたい。

2. 液性自然免疫応答における知識と課題

体内に侵入した微生物は、構造の複雑な生物ではマクロファージ、より簡素な構造を持つ生物では体液細胞によって感知される。すると、それらの免疫細胞が微生物に反応して、液性及び細胞性の自然免疫応答を起こす。液性応答では、免疫細胞が微生物の殺傷や増殖阻止及び貪食除去（後述）に働く物質の生産を始める。構造の簡素な生物では、微生物を感知した体液細胞からの指令によって、肝臓に相当する組織の細胞が抗微生物物質の生産を行うと考えられている。いずれの生物においても、この物質生産は新たな遺伝子発現を介する場合と介さない場合とがあり、どちらも微生物を認識した受容体が免疫細胞内に情報を伝達することで開始される (Fig. 1)。

その反応を引き起こす微生物側の分子(リガンド)の同定が行われた結果、微生物の表層や内部に存在する限られた種類の物質が見出されて pathogen-associated molecular pattern (PAMP) と名付けられた。一方、免疫細胞の表層に存在して PAMP を認識する受容体は pattern recognition receptor (PRR) と呼ばれた。自然免疫と獲得免疫の両方を持つ生物と自然免疫のみを持つ生物とでは、免疫細胞に認識される PAMP の種類はおおよそ同じだが、PRR の構造は大きく異なる。すなわち、免疫細胞表層に存在する PRR は、両方の免疫を持つ哺乳類では Toll-like receptor (TLR) ファミリー、そして自然免疫のみを持つショウジョウバエでは peptidoglycan recognition protein (PGRP) ファミリーと呼ばれる一群のタンパク質であることが判明した。さらに、

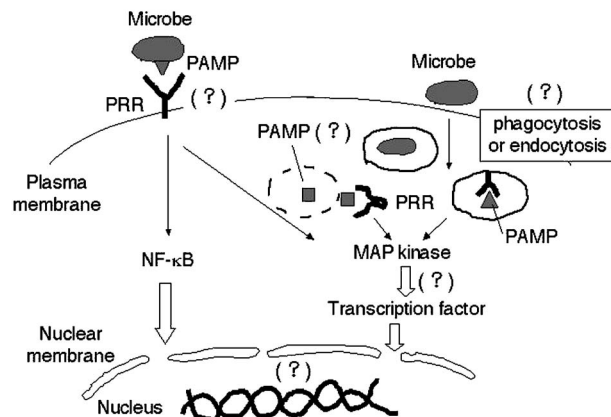


Fig. 1. Mechanism of the Humoral Innate Immune Response

The pathway for the induction of humoral responses against microbes is illustrated. Refer to the text for explanation. The question marks indicate the reactions or molecules that have not been well understood. PAMP: pathogen-associated molecular pattern, PRR: pattern recognition receptor, NF- κ B: nuclear factor κ B, MAP: mitogen-activated protein.

微生物がいったん免疫細胞に取り込まれてその内部で認識される場合のあることが分かり、免疫細胞内部に存在する PRR が探索された。その結果、哺乳類ではある種の TLR が内部 PRR としての機能を有すること、さらに専門の内部 PRR である NOD ファミリータンパク質が見出された。一方、ショウジョウバエではある種の PGRP が内部 PRR としても機能するようである(本号の倉田の論文を参照)。PAMP を認識した PRR から導かれる液性応答誘導性の情報伝達経路も入念に調べられ、転写因子 NF- κ B が活性化されて遺伝子転写を誘導する経路や、タンパク質リン酸化酵素である MAP キナーゼによる遺伝子転写誘導を伴う経路と伴わない経路の存在が判明した。情報伝達経路については、自然免疫だけを持つ生物と両方の免疫を持つ生物とで、ほぼ似通っていると考えられている。

液性自然免疫応答はおおまかには上記の仕組みで説明されるが、不明な点も多く残されている (Fig. 1)。すなわち、未同定の PAMP が多く、またある種の PRR に結合すると報告がなされているものの、その真偽が疑われている PAMP もある。特に、細胞内部で働く PRR に対する PAMP については同定に至っていないものが多い。その逆に、PAMP は分かっているがそれを認識する PRR が同定されていない場合もある。PRR から導かれる情報伝達経路も、まだ完全には明らかにされていない。さらに、免疫細胞の内部で PAMP が認識され

るためには、微生物が免疫細胞に取り込まれる必要があるが、その仕組みの理解も完全ではない。液性応答・細胞性応答に係わらず、これまで同定されている宿主側の因子は実際に働いている因子群のごく一部に過ぎない可能性があり、嘉糠による論文では過去に取られたのとは異なる手法での宿主因子の探索が述べられている。

3. 細胞性自然免疫応答における知識と課題

自然免疫における細胞性応答の主なものは貪食であり、これは食細胞と呼ばれる細胞が別の細胞を内部に取り込んで消化する反応である。液性応答に比べて、貪食はより直接的な微生物排除の機構だと言える。すべての生物は様々な種類の食細胞を有し、それらの多くが獲得免疫・自然免疫の区別なしに微生物の貪食を担う。微生物を認識した貪食受容体が食細胞内に情報を伝達すると、アクチン繊維を主体とする細胞骨格の構造変化が導かれ、突出した細胞膜の一部に包み込まれるように標的が取り込まれる (Fig. 2)。食細胞が標的である微生物を認識する仕組みの解析は、自然免疫と獲得免疫の両方を持つ生物で進んでいる。^{4,5)} すなわち、食細胞表層に存在する貪食受容体が、微生物の表層に結合した血清成分や微生物表層の糖鎖などの特異構造を認識する仕組みが知られている。前者の様式では、抗体や補体などの血清中のタンパク質が微生物と食細胞をつなぐ‘橋渡し分子’として働く。抗体が関与する反応以外は自然免疫に分類され、獲得免疫を持つ生物でも自然免疫が感染症の防御に重要であることをうかがわせる。一方、抗体の存在しない自然免疫のみを持つ生物での体液成分の解析は遅れており、貪食の際も液性応答と同じく食細胞が直接的に微生物を認識すると考えられている (Fig. 2)。しかし、その際のリガンドと受容体は、それぞれ液性応答で働く PAMP と PRR とは異なると予想され、実体はほとんど判明していない。また最近になって、自然免疫のみを持つ生物にも抗体や補体に類似した構造を持つタンパク質が存在することが分かってきた。そのため、自然免疫しか持たない生物での微生物貪食においても、体液中のタンパク質が橋渡し分子として働く仕組みが存在する可能性が高くなった。貪食を誘導する情報伝達経路についても、自然免疫と獲得免疫の両者を持つ生物での解析がより進んでいる。貪食には食細胞の細胞骨格構造の変化が必要であ

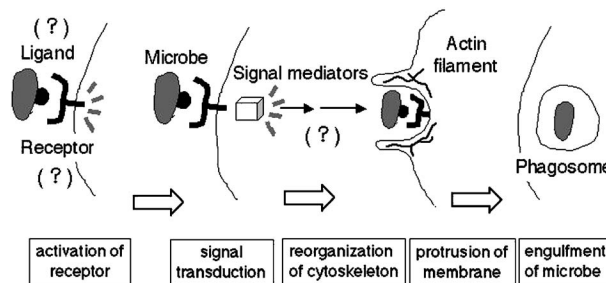


Fig. 2. Mechanism of the Cellular Innate Immune Response -1-

The pathway for the induction of phagocytosis of microbes is illustrated. Refer to the text for explanation. The question marks indicate the reactions or molecules that have not been well understood.

り、情報伝達因子の種類を含めて液性応答の場合とは異なる経路が存在するはずである。実際に、抗体受容体を介する貪食での経路は液性応答のものとは明らかに異なる。⁴⁾ 自然免疫のみを有する生物における場合を含め、抗体受容体以外の貪食受容体が導く情報伝達経路は不明である。

貪食によって取り込まれた微生物は、食細胞内での処理過程で殺傷や分解を受ける。この仕組みは、自然免疫と獲得免疫の両方を持つ生物で解析されてきた。貪食された微生物の処理には2通りの経路があり、自然免疫・獲得免疫に係わらず貪食一般に共通であり、さらに自然免疫のみを持つ生物でも同様だと予想されている。2つの経路の1つは活性酸素による殺傷、他方はリソソーム酵素による消化である (Fig. 3)。これらの反応の様式については、おおまかな理解はなされているものの、細部には謎が多く残されている。活性酸素が働く反応では、NADPH オキシダーゼという酵素の活性化が鍵となるが、微生物貪食に際してこの酵素の活性化を導く情報伝達経路は完全には明らかにされていない。後者の反応では、取り込まれた微生物を含む小胞 (貪食胞) がリソソームと融合することが必須であるが、この‘小胞融合’の仕組みにも不明な点が多い。特に、細胞内部には様々な種類の小胞が存在するため、貪食胞とリソソームとの融合の選択性を決める仕組みが必要であるが、それはまだ謎である。また、獲得免疫での貪食反応では、取り込まれた微生物が部分的な分解を受け、一部の成分が抗原としてリンパ球に対して呈示される場合がある。この現象では抗原呈示能を有する細胞が食細胞である必要があり、樹状細胞がその役割を担うことが知られ

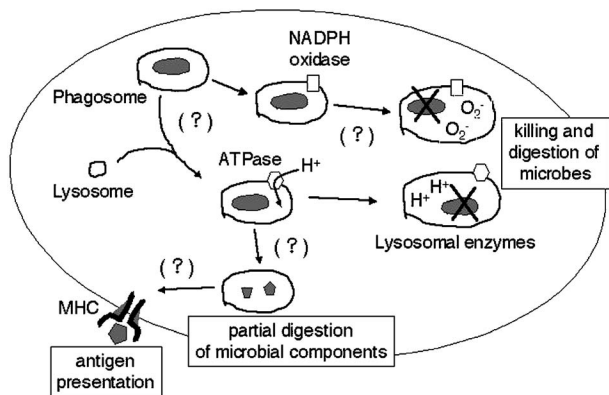


Fig. 3. Mechanism of the Cellular Innate Immune Response -2-

The pathway for the killing and digestion of phagocytosed microbes is illustrated. Refer to the text for explanation. The question marks indicate the reactions that have not been well understood. MHC: major histocompatibility complex.

る。しかし、食された微生物の抗原が呈示されるまでの多くのステップがまだ不明である。

4. 微生物の抵抗

獲得免疫・自然免疫に係わらず、微生物は宿主の免疫応答を阻害して生き延びようとする。これまで、様々な種類の微生物についてこの仕組みが調べられ、驚くべき事実が判明してきている。⁶⁾ 詳細については、川崎の論文及び山本の論文を参照のこと。

ある種の細菌は、免疫細胞による認識あるいは情報伝達の段階で液性応答を阻害する (Fig. 4)。細菌表層の PAMP の構造が変化すると、免疫細胞の PRR との結合親和性が変わることは容易に想像できる。ある種のグラム陰性細菌は、PAMP であるリポ多糖の構造を変化させ、自己の生存を有利にさせている。構造を大きく変えて TLR に認識されなくなるようにしたらよいのではと思いがちだが、現実にはそれほど単純ではない。リポ多糖は内毒素として働くため、免疫応答がなくなってしまうと、毒素の力が勝って感染した生体が死んでしまう。そのため、PAMP の構造を適度に変えて、宿主の生存と自分の増殖がともに保証されるように TLR による認識の程度を調節しているのである。PAMP の種類は多く、またそれぞれの PAMP の構造は複雑であり、この微生物側の戦略の仕組みの理解は容易ではない。しかし、この現象は薬剤耐性菌の出現と密接に関連しており、特に病原性の強い微生物における機構の解明が望まれる。一方、液性応答を誘導するための情報伝達経路を遮断する微生物もいる。こ

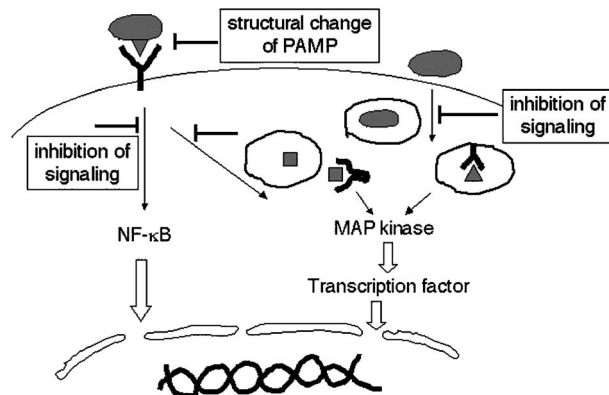


Fig. 4. Microbial Strategy against Host Immune Responses -1-

The steps of the humoral immune response that are inhibited by microbes are shown. Refer to the text for explanation.

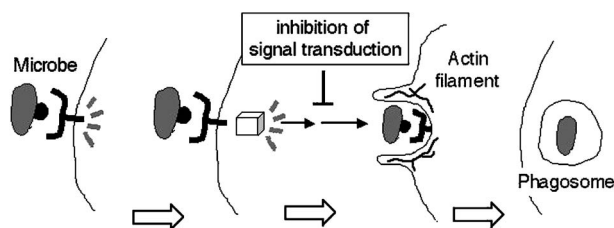


Fig. 5. Microbial Strategy against Host Immune Responses -2-

The step of the cellular immune response that is inhibited by microbes is indicated. Refer to the text for explanation.

の場合には、微生物成分が免疫細胞内に送り込まれ、その働きで情報伝達因子の機能が阻害されることが一般的である。

細胞性応答を変化させる微生物の存在もよく知られた事実である。ある種の細菌は、食食受容体から導かれる情報経路を阻害する (Fig. 5)。この場合にも、食細胞へ注入された細菌成分が情報伝達因子を不活性化させる例が知られる。さらに、この逆に、積極的に食食されるようにするための反応を起こす微生物もいる。食細胞中での処理を逃れる術を身につけたある種の原虫や細菌は、自己の表層構造を変化させて食細胞に認識され易くしたり、食細胞の食食受容体や情報伝達経路そのものを活性化させたりする。また、微生物の殺傷と消化の能力に乏しい非食細胞に働きかけ、食食受容体の発現を誘導して、むりやりに食食される細菌も知られる。いずれの場合も、宿主細胞の中に隠れて免疫監視を逃れようとする訳である。さらには、食食されたのちに食細胞内での殺傷・消化の処理を阻害する微生物もい

る (Fig. 6). 阻害の標的は, NADPH オキシダーゼの活性化, 食細胞内での活性酸素生産, 食細胞の膜構造, 食細胞とリソソームとの融合, そして融合後の ATPase による小胞内部の酸性化と様々である. いずれの場合も, 微生物由来のタンパク質の働きで阻害が起こる. さらに, 食細胞が抗原呈示細胞の場合は, 主要組織適合性抗原 (MHC) の発現を低下させて, 自己の成分の抗原としての呈示を阻害する細菌の存在も知られる. このようにして殺傷を逃れた細菌は, 宿主細胞内で増殖し, その細胞の破壊に乗じて外に出て別の宿主細胞に侵入する. この過程を繰り返して菌が増えてゆく. さらに, 食された食細胞にアポトーシスを誘導する微生物も知られる. これは食細胞の数を減らすための微生物側に有利な現象に見えるが, 宿主側の反応だと考えることもできる (後述).

5. 宿主の逆襲

このような微生物による宿主免疫の抑制戦略に対抗して, 宿主側も逆襲の術を有している. それは, オートファジーの誘導及びアポトーシス誘導とそれに続く食食除去である.

上述したように, ある種の細菌は, 食されたのちに食細胞を破壊して食細胞の細胞質に逃げ出してしまう. 活性酸素による殺菌やリソソーム酵素による消化は, 小胞に包まれた微生物に対してのみ有効である. そのため, 細胞質で自由に存在する細菌はこれらの仕組みでは除去されない. これに対抗して行われる宿主の攻撃がオートファジーである.⁷⁾ すなわち, 細胞質に出た細菌を再び膜で包み, 上記のいずれかの経路に持ち込んで殺菌・消化する反応が存

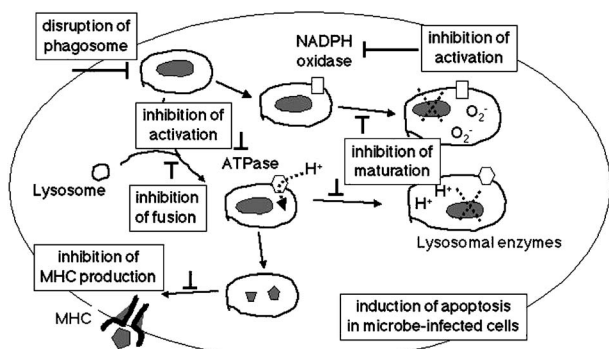


Fig. 6. Microbial Strategy against Host Immune Responses -3-
The steps of the cellular immune response that are inhibited by microbes are indicated. Refer to the text for explanation.

在する (Fig. 7). 元々オートファジーは, 栄養枯渇の際にミトコンドリアなど自己のエネルギー生産装置の数を減少させ, 必要最小限のエネルギー消費で生き残ろうとする, 宿主の生存戦略である. この機構が, 感染症防御にも働いている訳である. しかし, オートファジーそのものの詳しい仕組みがまだよく分かっておらず, 細胞質に存在する細菌を膜で包むという反応がどのようにして誘導されるかは不明である.

もう1つの宿主の逆襲は, アポトーシスの誘導である. 様々な種類の微生物の侵入した宿主細胞がアポトーシスを起こすことが知られ, これは微生物が食細胞を殺していると理解された時期もあった. しかし, より適切な理解は, 微生物除去のために宿主細胞が積極的にアポトーシスを起こしているというものであろう. この考え方は, アポトーシス細胞の運命を知ると理解し易い. 一般に, アポトーシスを起こした細胞の表層には生細胞にはない構造(分子)が出現し, これが食細胞の受容体に認識され, アポトーシス細胞は食食によって生体から除去される (Fig. 8). この仕組みは, 初期発生時の形態形成に

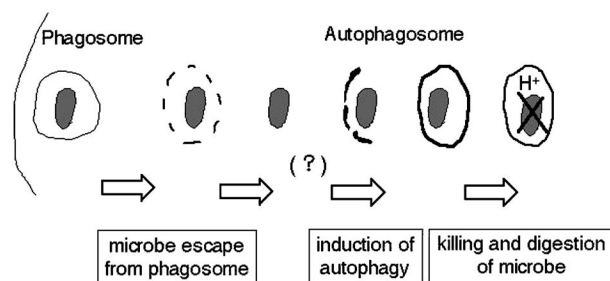


Fig. 7. Host Strategy against Microbial Inhibition of Immune Responses -1-
The pathway for the induction of autophagy of microbes is illustrated. Refer to the text for explanation. The question mark indicates the step whose mechanism has not yet been shown.

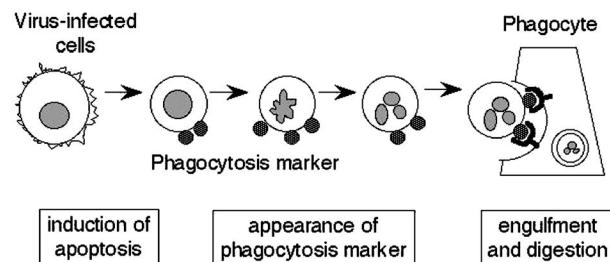


Fig. 8. Host Strategy against Microbial Inhibition of Immune Responses -2-
The pathway for the induction of phagocytosis of microbe-infected cells is illustrated. Refer to the text for explanation.

おける局所的な組織除去や不要となった細胞の安全な始末に必須である。⁸⁾ 微生物感染細胞が貪食されると、宿主細胞もろとも侵入した微生物が消化されてしまうと考えられる。この仕組みは、インフルエンザウイルス感染細胞について解析されており、貪食除去がインフルエンザの病状軽減に寄与することが示されている（白土の論文を参照）。

6. おわりに

微生物の侵入に対抗する免疫は、およそすべての多細胞生物が持つ普遍的な生体防御機構である。その大きな枠組みはほぼ明らかにされたものの、細部の仕組みにはまだ不明な点が多く残されている。ともすると、細かい点はたいしたことがないと思われがちであるが、医療への応用を考えた時には、そのような部分の理解が不可欠であることが分かる。獲得免疫に比べて理解の遅れている自然免疫の全容が明らかにされれば、その仕組みの増強をねらった新規医薬品の開発が可能となる。さらに、病原性微生物の自然免疫を逃れる戦略の分子機構が解明されれば、その反応を抑える新しい化学療法剤を開発するための道が拓かれるはずである。その一方、常在微生物叢（フローラ）の存在や微生物の食品生産などへの利用を挙げるまでもなく、われわれ人類と微生物とは共存して互いに利用し合っている。この状況はしばらくは変わるはずもなく、‘感染症を起こす微

生物を駆逐しよう’ というのは適切な戦略ではないだろう。この項でも取り上げた、適度に宿主の免疫を調節して両者の共存をはかる細菌の例が貴重なレッスンとなる。抗生物質の過度な使用がもたらした薬剤耐性菌の出現やいわゆる薬害エイズのいまわしい経験を踏まえ、今後の感染症対策においては、人類の英知が試されることになる。

REFERENCES

- 1) Janeway Jr. C. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 7461–7468 (2001).
- 2) Janeway Jr. C. A., Medzhitov R., *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 197–216 (2002).
- 3) Akira S., Uematsu S., Takeuchi O., *Cell*, **124**, 783–801 (2006).
- 4) Aderem A., Underhill D. M., *Annu. Rev. Immunol.*, **17**, 593–623 (1999).
- 5) Stuart L. M., Ezekowitz R. A. B., *Immunity*, **22**, 539–550 (2005).
- 6) Coombes B. K., Valdez Y., Finlay B. B., *Curr. Biol.*, **14**, R856–R867 (2004).
- 7) Shintani T., Klionsky D. J., *Science*, **306**, 990–995 (2004).
- 8) Lauber K., Blumenthal S. G., Waibel M., Wesselborg S., *Mol. Cell*, **143**, 277–287 (2004).