

生涯教育 シリーズ XVII

感染症—今、何が問題
となっているのか？

2. 感染防御機構

ウイルス感染防御に対して働く自然免疫

北海道大学大学院医学研究科感染制御学
新開大史
舟見健児
瀬谷司

1. はじめに

病原微生物を始めとする様々な異物に対抗する生体防御システムは、脊椎動物において大きく2種類に分類される。一つは獲得免疫と呼ばれ、主にT細胞やB細胞などのリンパ球系細胞により担われる。TCRやBCRといったリンパ球受容体は、後天的に起こる遺伝子再構成によって、多様な外来異物由来の抗原を認識しうる構造があらかじめ準備されている。病原微生物の抗原を特異的に認識するリンパ球は、一度出会った抗原についての情報を生体内において記憶する（免疫記憶）。これにより、同一抗原の再感作によって特異的リンパ球が速やかに活性化され、強力な感染防御を成立させる。

これに対して、無脊椎動物を含む多くの動物種は、自然免疫と呼ばれる生体防御機構を備えている¹⁾。自然免疫は、液性因子である補体、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞などによって構成され、感染初期における生体防御を司る。これらの自然免疫担当細胞は、PAMPs（pathogen-associated molecular patterns）と総称される外来異物特異的に存在する分子パターンを、獲得免疫に比べて緩やかな特異性で認識している。また、PAMPsを認識するレセプターはパターン認識レセプター（pattern-recognition receptors；PRRs）と総称される。

自然免疫は、獲得免疫の活性化にも重要な役割を果たしている。リンパ球が特異的抗原を認識するためには、PRRsを発現する自然免疫担当細胞である樹状細胞やマクロファージによって抗原が提示されることが必要である。体内に侵入した病原微生物のPAMPsが樹状細胞やマクロファージ

に発現しているPRRsによって認識されると、炎症性サイトカインの産生などと同時に抗原提示能が増強し、より効果的に獲得免疫の活性化が引き起こされる。例えば、抗原を免疫する際にアジュバントとして結核菌の菌体成分を入れると、抗体産生能が増強する。この知見は、結核菌のPAMPsを樹状細胞のPRRsが認識することによって樹状細胞の抗原提示能が亢進したためであると考えられる。近年、細菌や真菌だけでなくウイルスもまたPAMPsを持ち、自然免疫担当細胞に発現するPRRsに認識されることで効果的な抗ウイルス応答が引き起こされることが明らかになってきた。

本稿では、ウイルス感染に対する自然免疫機構を最近の知見を交えて紹介する。

2. Toll-like receptors (TLRs)

1型の膜貫通型レセプターであるToll-like receptor (TLRs)は、近年最も解析が進んでいるPRRsである。TLRsは細胞外領域にリガンドを認識するLeucine-rich repeats (LRRs)を持ち、細胞内にシグナルを伝えるToll/IL-1 receptor homology (TIR)ドメインを持つ²⁾。TLRsはヒトでは10種類からなるファミリーを構成しており、それぞれ異なるリガンドを認識する。TLRが認識するPAMPsとしては、微生物特異的に存在する糖脂質成分、核酸成分、蛋白質などがあげられる。各TLRが認識するPAMPsについて表1に示した。TLRを介した細胞内シグナル伝達機構については最近研究が進んでおり、MyD88・TIRAP/Mal・TICAM-1/TRIF・TICAM-2/TRAMといったTIRドメインを含むアダプター蛋白を介して様々な自然免疫活性化につながるシグナルが伝え

られる。

TLRがウイルスをPAMPsとして認識するという報告が近年相次いでなされている。例えば、Respiratory syncytial virus (RSウイルス)、Mouse mammary tumor virus (MMTV)、Murine leukemia virus (MMLV) のエンベロープ蛋白やCoxsackievirus B4のウイルス構成蛋白はTLR4のリガンドとして認識される。また、麻疹ウイルスやサイトメガロウイルス (CMV) のエンベロープ蛋白はTLR2のリガンドとして認識される。また、先に挙げたウイルス由来糖脂質成分のほかに、ウイルス特異的な核酸構造も同様にTLRによってPAMPsとして認識される。TLR3はレオウイルスの二本鎖 (ds) RNAを認識し (CMVの認識も報告されている)、TLR7、8はインフルエンザウイルス、vesicular stomatitis virus (VSV)、HIV-1などのウイルス一本鎖 (ss) RNAを認識する。TLR9はCMV、Herpes simplex virus (HSV) -1やHSV-2に存在する2本鎖DNAの非メチル化CpGモチーフを認識する。

TLRを介したシグナル伝達は生体防御に対して重要な役割を果たす一方で、過剰な活性化が生体に対して負の影響を与える知見も報告されてきている。LPS刺激によるエンドトキシンショックは古くから知られているが、TLRを介したシグナルが生体に害を与える代表例である。ウイルス感染時の病態にTLRを介したシグナルが影響を与える例としては、TLR3を介したシグナルがウイルス

表1 TLRによって認識されるリガンド

TLRによって認識される分子は非常に多様であるが、ここでは微生物特異的な分子を中心に代表例を示した。TLR1とTLR6は、リガンド認識の際にTLR2とヘテロダイマーを形成することが必要である。TLR10のリガンドは現在不明である。

1. 糖脂質成分

TLR1/2	: トリアシルリポペプチド
TLR2	: ペプチドグリカン、リポタイコ酸
TLR4	: LPS
TLR6/2	: ジアシルリポペプチド

2. 核酸成分

TLR3	: 2本鎖RNA
TLR7, 8	: 1本鎖RNA、イミダゾキノリン誘導体
TLR9	: 非メチル化CpG-DNA

3. タンパク質成分

TLR5	: フラジェリン
------	----------

の中枢神経系への移行に寄与しているウエストナイルウイルス、TLR2を活性化しマウスにヘルペス脳炎を起こすHSV-1 (KOS株) などがある。

3. その他のPRRs

TLR以外のPRRとしては、マンノースレセプター・スカベンジャーレセプター、そしてnucleotide-binding oligomerization domain (NOD) proteinファミリーなどがある。NODファミリー分子は、TLR同様にLRRsを持つ一方で、膜タンパク質であるTLRに対して、細胞質タンパク質であることから、TLRとはまた違ったリガンド認識機構を持っていると考えられる³⁾。NODファミリー分子は、細菌感染においてPRRsとして機能する事が報告されているが、現在のところ、ウイルス感染に対するNODファミリー分子の寄与については報告されていない。

ウイルス感染に対して機能するPRRとしては、dsRNA-activated protein kinase R (PKR) が以前から知られている。PKRは細胞質内に局在しており、細胞質でウイルス複製の際に生成する2本鎖

表2 ウイルスによるIFN活性化抑制

1. DNAウイルス	
ヒトサイトメガロウイルス	Jak 1、IRF 9の分解
単純ヘルペス1型	SOCS 3誘導
ヒトヘルペスウイルス8	IRF 3とCBPの会合抑制
	IRF 7リン酸化抑制
水痘帯状疱疹ウイルス	Jak 2、STAT 1の発現抑制
ワクシニアウイルス	IRF 3核内移行阻害
	STAT 1の脱リン酸化
ヒトパピローマウイルス	IRF 3リン酸化抑制
	Tyk 2活性化阻害
マウスポリオーマウイルス	Jak 1活性化阻害
アデノウイルス	STAT 1、IRF 9の発現低下
2. RNAウイルス	
麻疹ウイルス	Jak 1リン酸化抑制
RSウイルス	IRF 3活性化抑制
ムンプスウイルス	STAT 1の分解
SV5	STAT 1の分解
	IRF 3リン酸化抑制
パラインフルエンザ2	STAT 2の分解
	IRF 3リン酸化抑制
センダイウイルス	STAT 1リン酸化抑制
	IRF 3リン酸化抑制
パラインフルエンザ3	STAT 1リン酸化抑制
インフルエンザA型	IRF 3リン酸化抑制
C型肝炎ウイルス	SOCS 3誘導
	IRF 3リン酸化抑制
デングウイルス	STAT 1核内移行阻害

RNAを認識するとmRNAの転写を抑制し、同時にウイルス蛋白の合成も抑制する。

最近新たなPRRsとして、Retinoic acid inducible gene I (RIG-I)、およびMelanoma differentiation associated gene 5 (MDA 5) が同定された。これらの分子は、ウイルス由来のRNAを認識するRNAヘリカーゼドメインとシグナルを伝えるCARDドメインを持つ。また、PKRと同様細胞質内に存在し、細胞質内で増殖するウイルスに対して反応することが報告されている。

4. インターフェロン (IFN) 誘導

ウイルス感染に対して、インターフェロン (interferon, IFN) の示す抗ウイルス活性は生体

の防御機構において中心的な役割を果たす⁴⁾。中でも、TLRによって直接誘導されるのが、1型IFNと呼ばれるIFN- α , β である。TLR 3 はTICAM-1を介してIFN- α , β を活性化し、TLR 4はTICAM-1とTICAM-2を介してIFN- β を誘導する⁵⁾。これに対して、TLR 7、8、9はMyD88を介してIFN- α を主に誘導する(図1)。いったん誘導されたI型IFNsはオートクライン・パラクライン的にIFNレセプターに作用し、JAK/STAT情報伝達系を活性化する。I型IFNsは標的細胞に対してウイルスの増殖に干渉する様々な遺伝子群(IFNs-stimulated genes, ISGs)を誘導し、アポトーシスの誘導、増殖や分化の抑制、MHC class Iの発現抑制などを引き起こす。ISGsには、

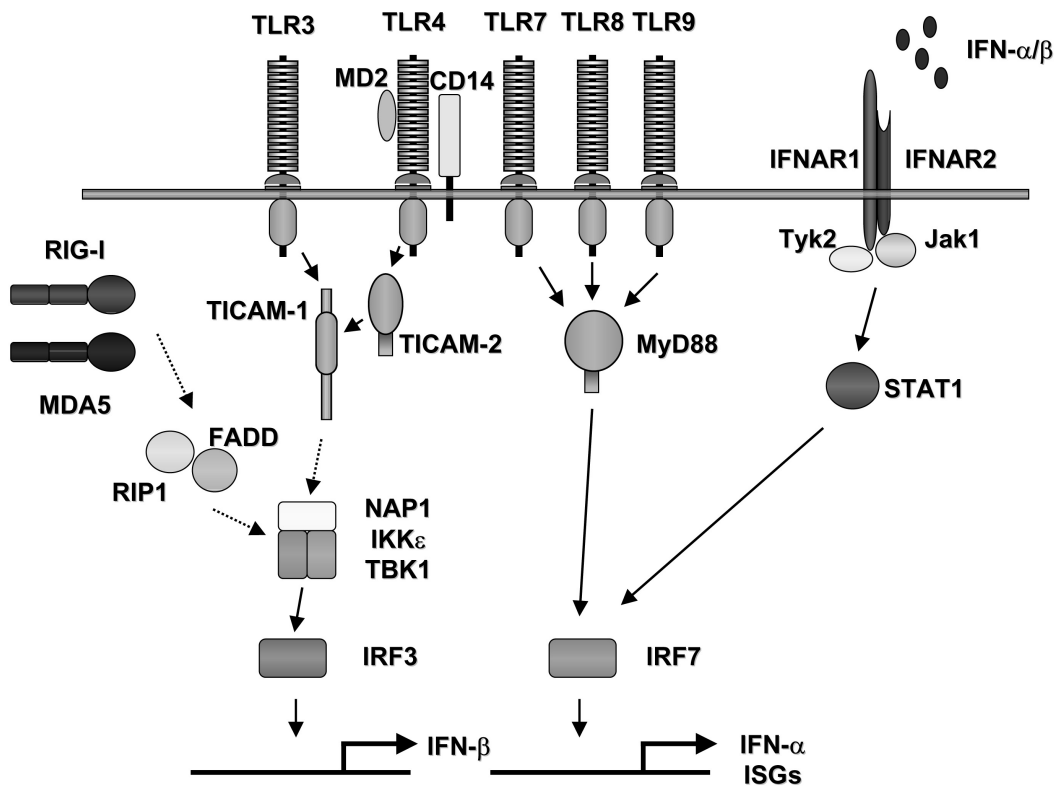


図1 ウイルスにตอบสนองするPRRsとその免疫応答

各TLRは細胞質内のTIRドメインを介して、アダプター蛋白であるTICAM-1、TICAM-2、MyD88と結合する。TICAM-1はNAP1/IKK ϵ /TBK1の複合体を介してIRF3を活性化し、IFN- β 遺伝子の転写を誘導する。TLR 7、8、9はInterferon producing cell (IPC)と呼ばれる特殊な樹状細胞に多く発現している。これらTLRsはTIRドメインを介してIRF7を活性化し、IFN- α を誘導する。誘導されたIFN- α / β はインターフェロンレセプターを介して、Jak/STAT系を活性化し、さらなる1型インターフェロンの誘導を引き起こす。RIG-I、MDA5からのシグナルカスケードは未だ不明であるが、ウイルスにより誘導されるIFNの誘導にはFADDやRIP1といった分子が関与しているという報告がある。

MxA、OAS、ISG20、PKR、PMLなど数百種類が知られている。また、ISGsにはIRF 7やIFN- α も含まれ、ポジティブフィードバックによってさらなるIFN誘導を引き起こす。

多くのウイルスは、これらのI型IFNsによる自然免疫機構を逃れて生体に感染を成立させるため、IFN系の活性化を抑制するような分子機構を有している。表2には、これまで報告された、各種ウイルスのIFN抑制機構を列挙した。特にウイルスの非構造タンパク質による免疫回避機能が注目されており、IFN誘導の鍵となるIRF 3もしくはJAK/STAT情報伝達系を標的とする分子が多い。

5. 免疫回避機構と宿主トロピズム

RNAウイルスはおそらく太古のRNAワールドの時代から存在することから、あらゆる生命がウイルスに対する自然免疫活性化能をもつことは不思議ではない。ウイルスの免疫回避メカニズムは、それぞれの宿主で独自の進化を遂げてきたために、ある宿主で効果的なメカニズムが別の宿主ではその機能を発揮できないことも多い。ウイルスの宿主のトロピズムを、ウイルスレセプターの違いだけでは説明しきれないのはおそらくこのためであろう。われわれの研究室では、麻疹のレセプターを持ったトランスジェニックマウスを作製したが、ウイルスの感染は成立しなかった。しかしながら、さらにIFNレセプターをノックアウトさせることにより、麻疹ウイルスの感染を成立させることに成功した (Shingai M, et al. unpublished)。このことは、まさにウイルスの宿主トロピズムには自然免疫機構もまた関与していることの証ではないだろうか？

6. おわりに

近年、ウイルス感染防御における自然免疫が、PRRsのメカニズムの解明により再びクローズアップされてきた。哺乳類における感染防御の主役は確かにリンパ球を中心とした獲得免疫である。免疫記憶が成立すれば、同じウイルスには感染しない。例えば、はしかは獲得免疫のおかげで通常一生に一度しかかからないが、初感染時においても獲得免疫が成立する以前から病状は回復へ向かう。また効率よく獲得免疫を成立させるためには、抗原提示細胞、特に樹状細胞が自然免疫による活性化を受けることが必要である。ウイルスはワクチンで予防可能なものが多いが、より効果的なワクチンを作るためには、自然免疫を効率よく活性化する必要がある、今後さらなる自然免疫メカニズムの解明が期待される。

参考文献

- 1) Medzhitov R, Janeway CA, Jr. 1997. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 91: 295-8.
- 2) Takeda K, Akira S. 2005. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 17: 1-14.
- 3) Athman R, Philpott D. 2004. Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins. *Curr Opin Microbiol* 7: 25-32.
- 4) Taniguchi T, Takaoka A. 2002. The interferon- α /beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr Opin Immunol*. 14: 111-6.
- 5) Seya T, Oshiumi H, Sasai M, Akazawa T, Matsumoto M. 2005. TICAM-1 and TICAM-2: toll-like receptor adapters that participate in induction of type 1 interferons. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 524-9.