

## 免疫の不思議

～私が開いた免疫学の新しい扉

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター  
拠点長・教授 審良 静男（あきら しずお）

## 免疫とは

- 病原体やガン細胞などを排除する機構です。
- 免疫の破たんは、リウマチなどの自己免疫疾患や、アレルギー、花粉症、感染症など、様々な疾患の原因となります。

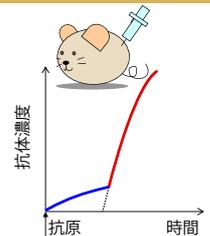
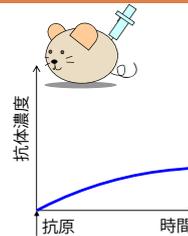
## 免疫には

- **自然免疫**と**獲得免疫**があります。

## 獲得免疫（2度なし現象）

初めてある病原体に感染する時

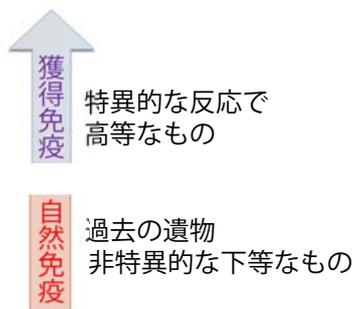
2度目に同じ病原体に感染する時



- 一度かかった病原体を覚え（免疫記憶）、すばやく免疫反応を起こします。
- 何年後でも反応できる長寿命です。

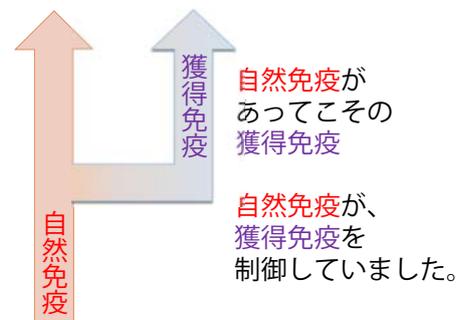
## 自然免疫と獲得免疫の関係

- 以前の考え方



## 私たちの研究でわかったこと

- 現在の考え方



今日は、このメカニズム発見までの経緯についてお話しします。

まず、臨床の内科医だった私が、大学の基礎研究へ戻った1980年頃、免疫学でわかっていたことは・・・

## 免疫学の歴史

獲得免疫	自然免疫
18世紀末 ●エドワード・ジェナー 天然痘に対する種痘 =はじめてのワクチン (1796年)	
19世紀後半 ●ルイ・パスツール ワクチンの原理を証明し、開発	
20世紀前半 ●エミール・ペーリング (1901年ノーベル賞) 北里柴三郎とともに、血清療法を発見 ●ロベルト・コッホ (1905年ノーベル賞) 結核菌の発見、ツベルクリン反応 ●パウル・エールリッヒ (1908年ノーベル賞) 抗原抗体反応の概念	●イリヤ・メチニコフ (1908年ノーベル賞) 白血球の「食作用」が異物から体を守っているという免疫食細胞説
20世紀後半 ●利根川進 (1987年ノーベル賞) 多様な抗体を産生する遺伝的仕組み	
盛んな免疫研究 (免疫≠獲得免疫)	
・ ・ 長い空白期間 ・ ・	

## 免疫に関わる役者たち

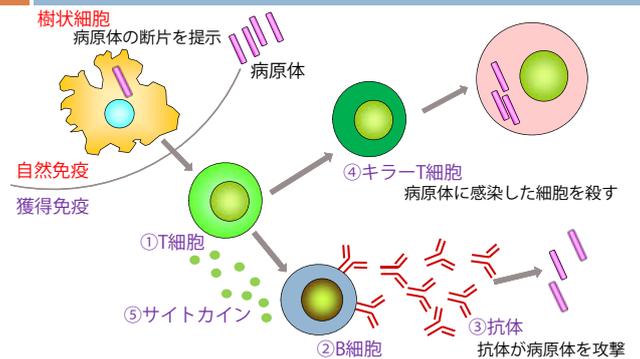
### 獲得免疫

- 獲得免疫の司令官  
T細胞
- ウイルス感染した細胞やがん細胞を直接殺す  
キラーT細胞
- 飛び道具を発射する  
B細胞
- 飛び道具である  
抗体

### 自然免疫

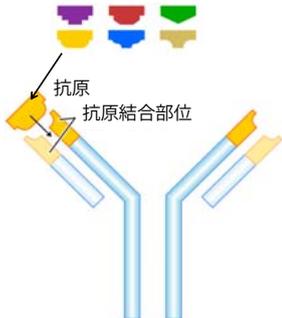
- 細菌・ウイルスや異物などを食べてやっつける、3つの細胞群
- 好中球
- マクロファージ
- 樹状細胞  
樹状細胞は特に、敵の情報(細菌やウイルスなど)を獲得免疫に伝える役目ももつ

## 獲得免疫の5人の使徒

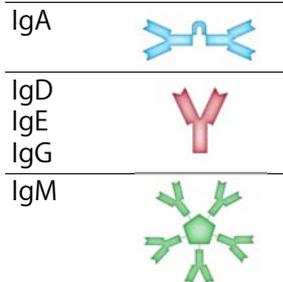


## 獲得免疫の武器、抗体 (免疫グロブリン)

多様な抗原があっても特異的な抗原とだけ結合

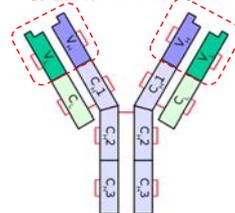


抗体は5種類 基本のY字型は共通

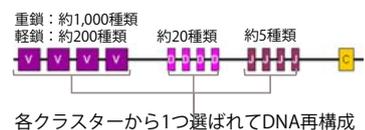


## 抗体は変幻自在!

- 多様な抗原と結合するため、重鎖と軽鎖の抗原結合部位に可変領域があります。



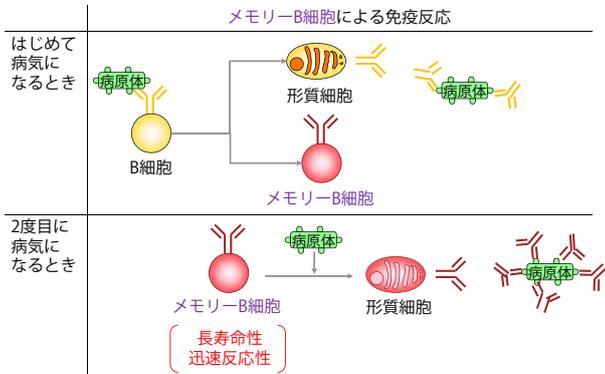
可変領域をコードするDNAクラスター(集団)



重鎖と軽鎖の組み合わせも含めると、計10種類の可変領域が生まれる計算

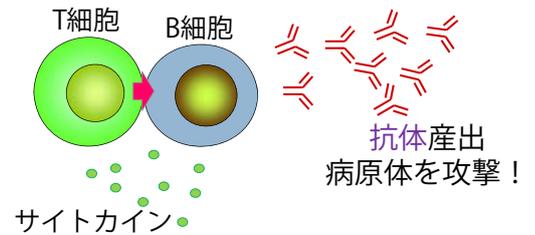
- 病原体の種類に応じた抗体で、特異的に攻撃が可能となります。
- バリエーションに富む抗原結合部位へ翻訳されます。

## 抗体をつくるB細胞



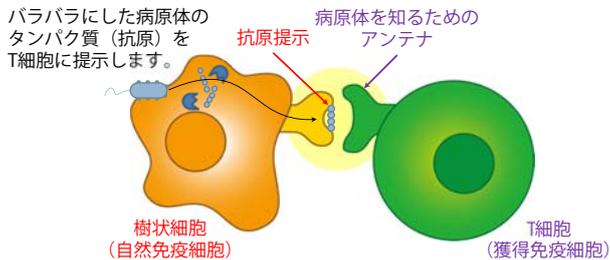
## 獲得免疫の司令塔、T細胞

- 病原体を認識したT細胞は、B細胞に抗体産生を命令します。



## T細胞に病原体を伝える樹状細胞

- T細胞は、樹状細胞が貪食した、病原体のタンパク質を認識します。



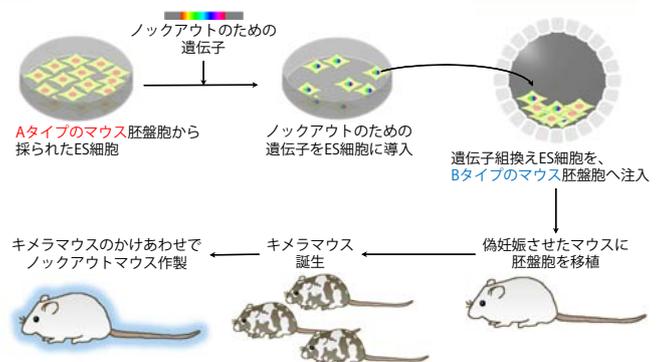
## 私の自然免疫研究

## 私の研究のターニングポイント

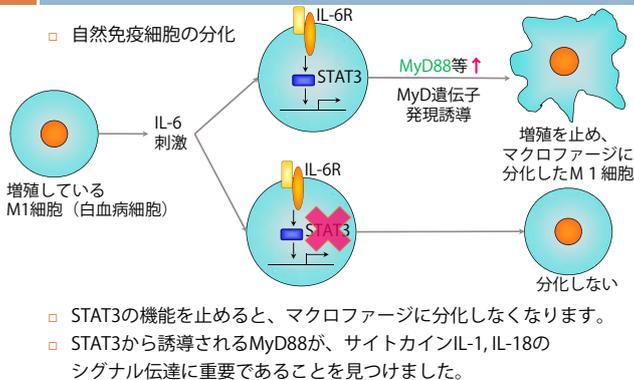
- ゼロから新しいことにチャレンジ。
- 今までの**獲得免疫**から、注目されていなかった**自然免疫**へ。
- 研究の武器は**ノックアウトマウス**!



## ノックアウトマウス作製法



## MyD88との出会い



## MyD88ノックアウト

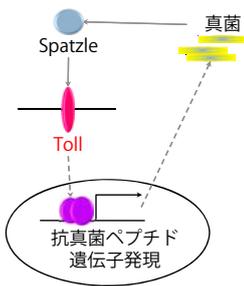
- MyD88のノックアウトマウスは、細菌の菌体毒素であるLPS (リポポリ多糖) に反応しませんでした。
- これは驚くべきことです！なぜなら、ふつうLPSを注射すると、数日後にはほとんどのマウスが死亡することがわかっていました。



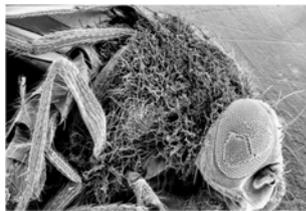
- MyD88を用いて情報伝達をする、新しいLPS受容体があるかもしれないと思いました。

## ショウジョウバエで見つかった病原体の受容体、Toll (トル)

- 抗真菌ペプチド合成経路

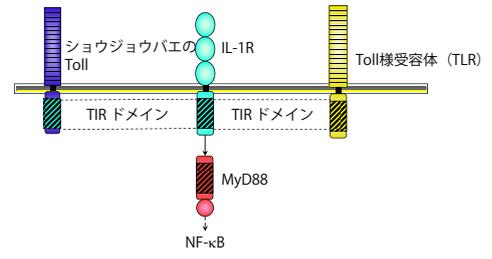


- Tollノックアウトにより、体表がカビで覆われたショウジョウバエ
- Lemaître et al. *Cell* 86, 973-83 (1996)



## ショウジョウバエのTollと似た受容体が哺乳類でも見つかりました。

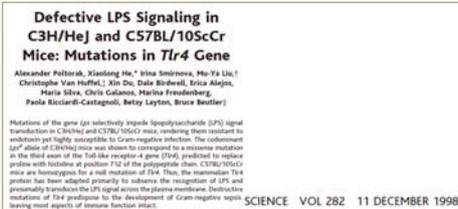
- MyD88ノックアウトマウスは、IL-1とIL-18に反応しませんでした。
- また、ショウジョウバエのTollや、IL-1受容体には、MyD88と似た領域がありました。



- そこで、同じようにMyD88と似た領域を持つToll様受容体 (TLR) の働きを調べていきました。

## 熾烈なTLR研究競争

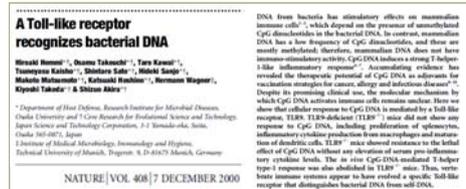
- TLR4のリガンドが、LPSであることを発見しましたが、他のグループに先を越されてしまいました。



- しかし、彼らの方法は、TLR4の変異マウスを使ったものでした。
- 私たちはその後、持っていたノックアウトマウスを使うことで、個々のTLRに対する、多様なリガンドを次々に発見することができました。

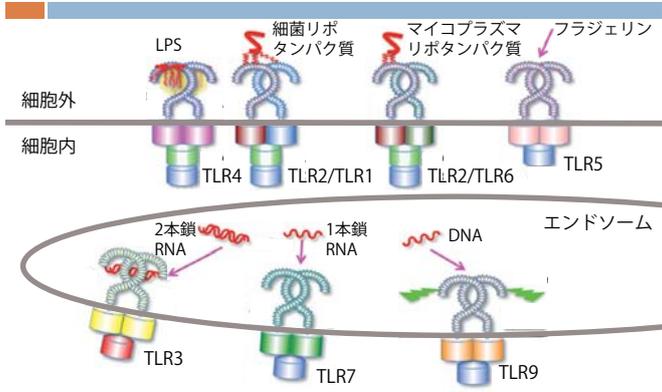
## 大きな発見！ TLR9のリガンドは、DNAでした。

- TLR9は、細菌のDNAに特異的に反応する受容体とわかりました。
- 細菌のDNAの特徴は、メチル化されていないCpG (シトシン・グアニン配列) です。

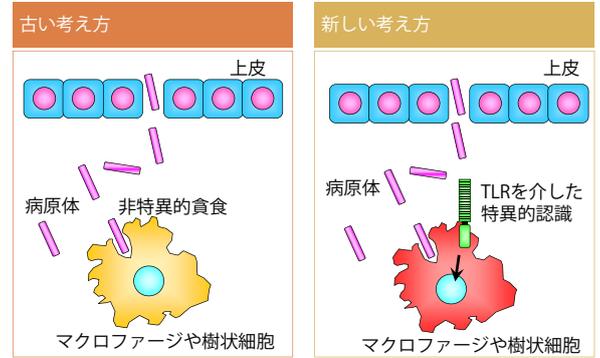


- いままでも、受容体は病原体に対してのものと考えられていたため、DNA、特に細菌のDNAに特異的な受容体の発見は、インパクトが大きく、3002の論文で引用されています (Web of Knowledgeより2011年8月2日現在)。

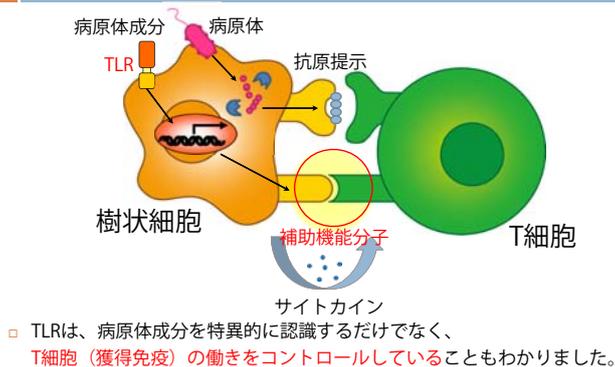
## TLRとそのリガンド発見



## TLRは、自然免疫細胞が病原体を見分けるためのアンテナ

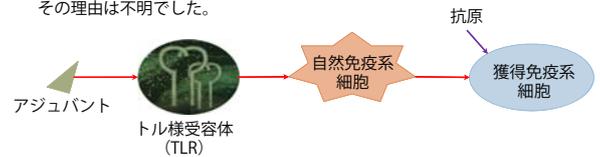


## 獲得免疫におけるTLRの役割



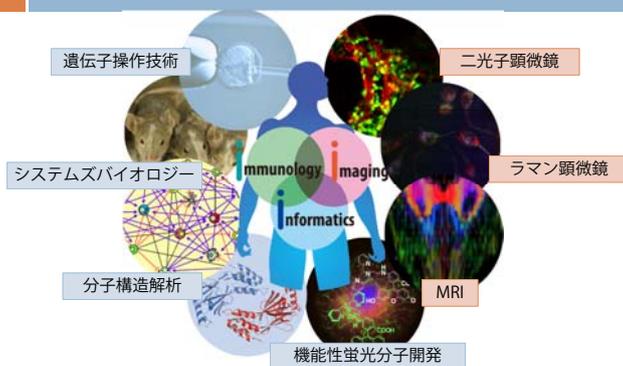
## 自然免疫を通して獲得免疫を制御

- 純粋な抗原だけを投与しても免疫反応は誘導されません。
- 免疫応答を非特異的に増強させるような、免疫補助剤（アジュバント）と一緒に与えると、効果があると昔からわかっていましたが、その理由は不明でした。



- 獲得免疫が自然免疫に制御されていることを利用して、効率良く獲得免疫が得られるよう、臨床医療に応用されています。

## 私たちがチャレンジしている新しい試み



この研究は内閣府/JSPS・最先端研究開発支援プログラムの支援を受けています。

## なぜ免疫反応ダイナミクスが重要なのでしょう？

