

2011年 Gairdner 国際賞における審良静男の受賞理由の解説

“免疫”とは生体が病原体から身を守るために身につけている能力である。ここでいう“病原体”とは、ウイルス・細菌（バクテリア）・真菌のような外来微生物、それにガン細胞などが含まれる。“免疫学”とは、こうした病原体の感染・増殖さらに病気の発症から私たちの体を守る「生体防御のメカニズム」を研究する学問体系である。そして、その防御のメカニズムは大きく二つに分けることができる。自然免疫と獲得免疫である。

自然免疫は病原体の体内への侵入に対して初期に起こる反応である。細菌やウイルスなどが体内に侵入すると、侵入部位に白血球・マクロファージなどの食細胞が集積し、病原体が貪食処理されるとともに、炎症が引き起こされる。こうした感染初期の生理反応は非特異的、すなわち病原体の種類に依存せず単純に食作用で処理されると考えられてきた。これに対し、獲得免疫はマクロファージ・樹状細胞による病原体認識を介し、T細胞やB細胞によって病原体の性質を特定する。その結果B細胞から作り出された抗体は無限に近い特異性（様々な病原体への対応力）を持つ病原体への優秀な武器といえる。今日まで行われてきた予防接種は獲得免疫の「免疫記憶」を利用したものである。そのため、「単純な自然免疫」に対し「高度な獲得免疫」という認識が為されていたのである (Fig. 1)。

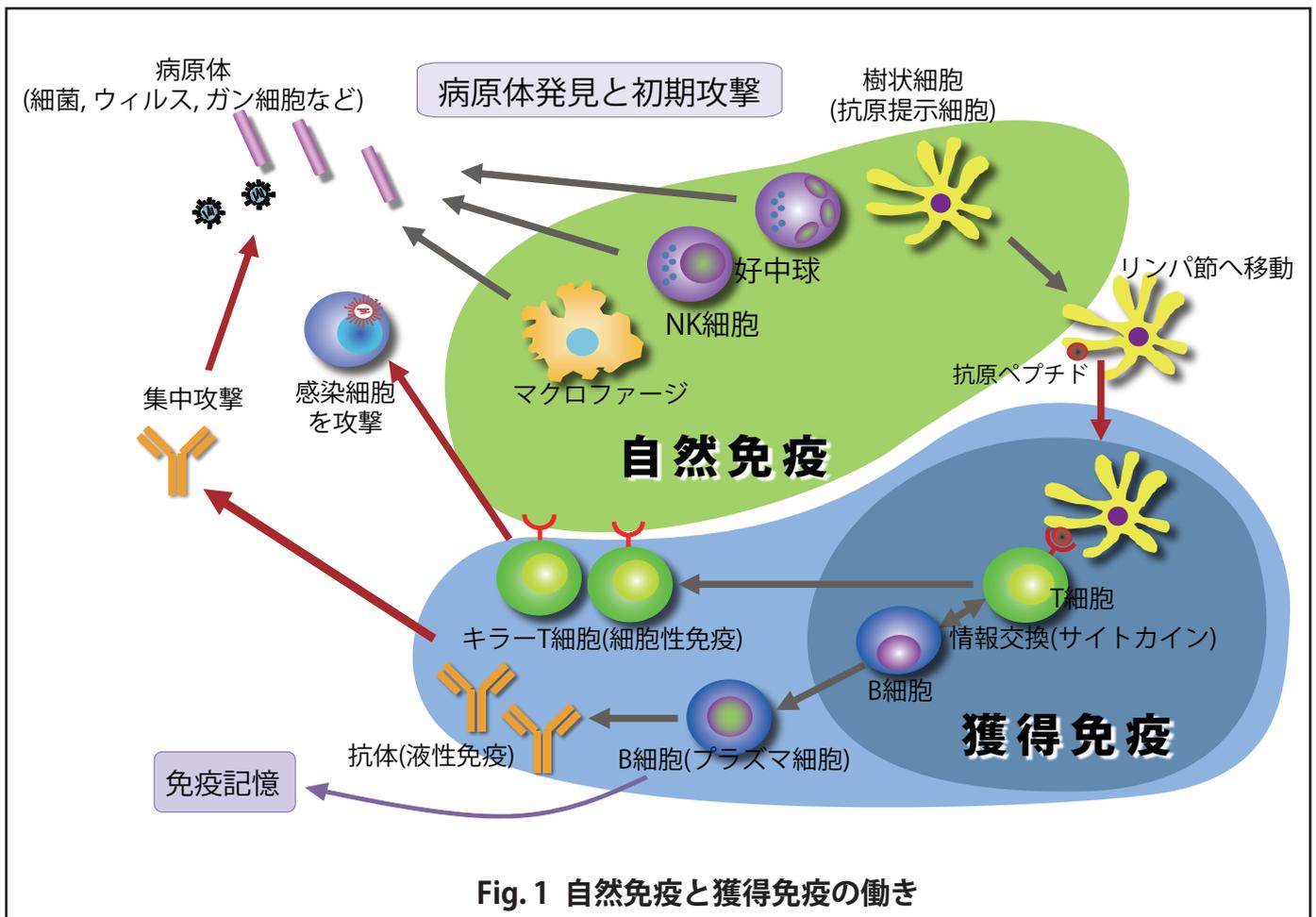


Fig. 1 自然免疫と獲得免疫の働き

しかし、審良静男の1996年以後の研究から、樹状細胞など自然免疫の細胞表面に存在する受容体（レセプター）が、特定な病原体の侵入を感知し生態防御に繋げるシステムに深く関わることが分かった。その主役となるのが、トル様受容体（Toll-Like Receptors：以下TLR*）というレセプターだ。

(*Tollはドイツ語で「すごい」「すばらしい」という意味)

審良らは、哺乳動物で約 10 種類ある TLR の機能解析を通じ、自然免疫が極めて特異的に病原体を認識することを発見した。その病原体とは、種々の細菌の表面成分、腸内細菌の鞭毛成分、バクテリア・ウイルスに特有の DNA・RNA などである (Fig. 2)。以下に、今回の受賞理由となった業績の一部を述べる。

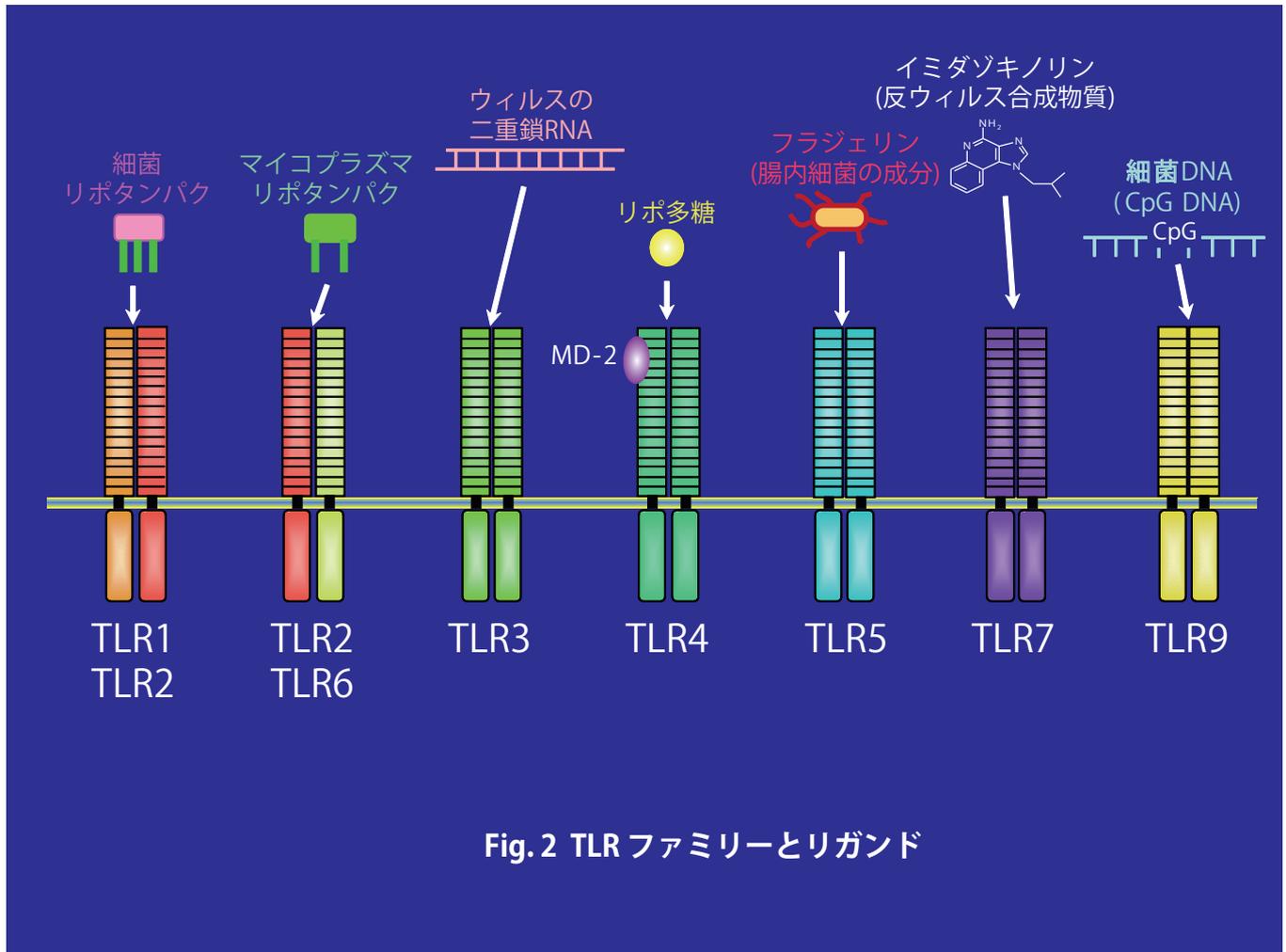


Fig. 2 TLR ファミリーとリガンド

TLR4 が病原体膜構成成分を認識することの証明

リポ多糖 (LPS) は、グラム陰性菌の細胞表面に存在し、敗血症ショックの中心的な原因物質である。審良は TLR4 ノックアウトマウスと TLR2 ノックアウトマウスを作製し、これらマウスの細菌細胞膜成分に対する反応性を比較した結果、TLR4 が LPS 受容体であり、TLR2 は関係しないことを証明した。現在、TLR4 を阻害することにより敗血症ショックを抑える薬の開発が進んでいる。

TLR5 が鞭毛の構成成分を認識することの発見

鞭毛は細菌が水中を動きまわるための装置である。審良らは米国の Alan Aderem との共同研究により、TLR5 が、鞭毛の構成タンパク質であるフラジェリンを認識する受容体であり、腸内細菌の体内（腸の外側）への侵入を感知して炎症反応を引き起こすことを明らかにした。

TLR7 が抗ウイルス剤イミダゾキノリン誘導体とウイルス由来一本鎖 RNA の受容体であることの見解

審良らは TLR7 がイミダゾキノリン (imidazoquinolines) に属する Imiquimod と R-848 (Resiquimod) を認識し、その後のサイトカイン誘導や免疫反応誘導に必須であることが明らかにした。イミダゾキノリンは、現在、新たな抗ウイルス剤として臨床応用されている合成化合物である。この結果は、TLR を介した自然免疫系の活性化が合成化合物でも誘導でき、種々の

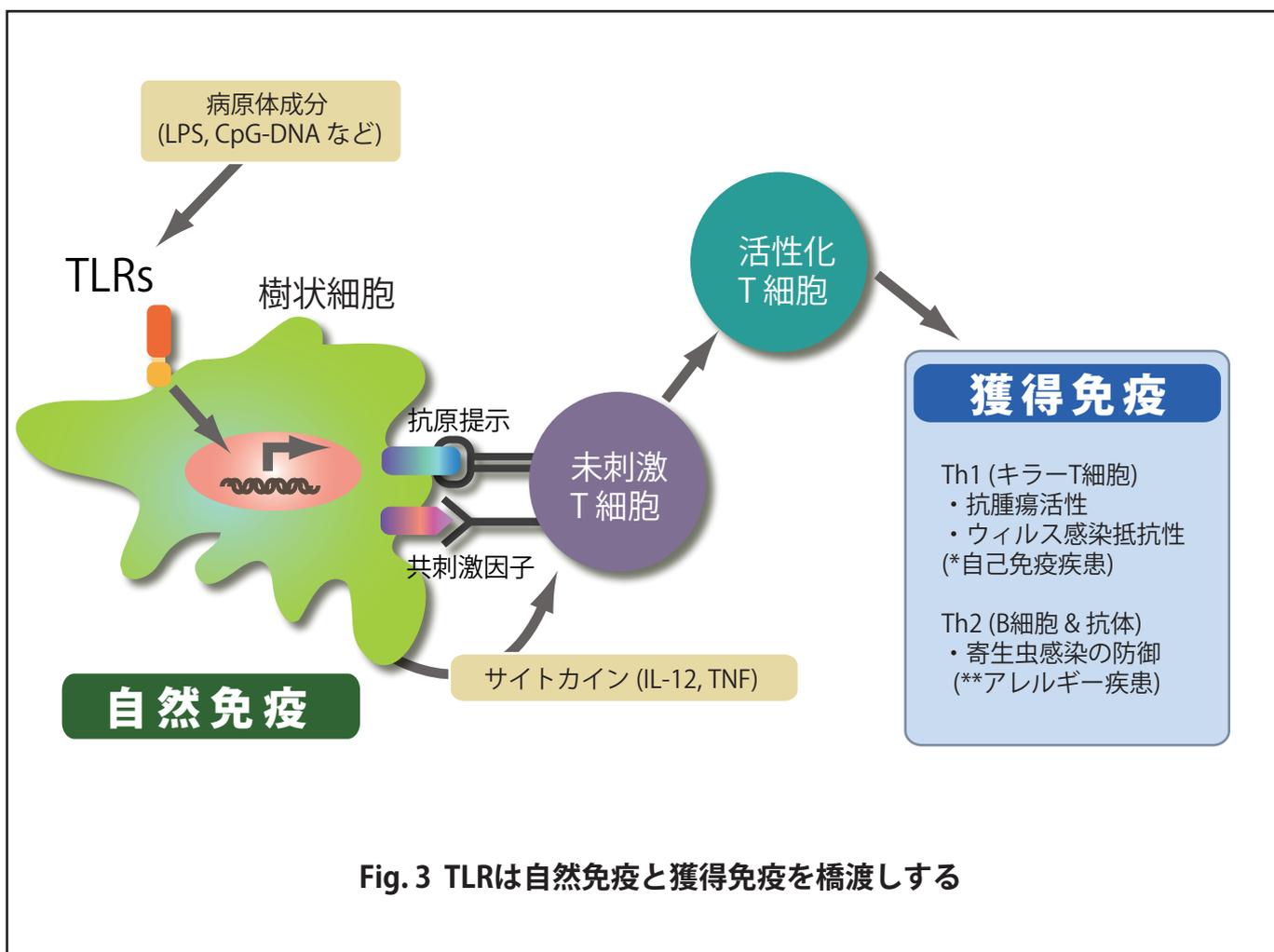
感染症、ガンなどの免疫療法に応用できることを直接証明したものである。その後、TLR7 が細胞内のエンドソームにおいて、ウイルス由来の一本鎖 RNA を認識することを明らかにし、TLR7 が体内へのウイルス侵入を感知する受容体であることを証明した。

TLR9 が細菌およびウイルスの DNA(CpG DNA) を認識する受容体であることの発見

審良らは TLR9 のノックアウトマウスを作製し、その役割を調べた結果、エンドソームにおいて、TLR9 が細菌やウイルスに特有の DNA (CpG-DNA) に対する応答に必須の受容体であることを証明した。この研究成果は Nature 誌に掲載されたが、同論文の被引用数は 2700 を超え (2011 年 3 月現在)、記録的となっている。

以上のように、審良は、様々な TLR ファミリーが、病原体認識に必須の受容体であることの証明、またそれらのシグナル伝達経路の解明において、先駆けとなる研究成果を発表し、世界的に極めて高い評価を受けている。

さらに、審良らは、TLR の活性化が獲得免疫の誘導、すなわち B 細胞による抗体産生や T 細胞によるガン細胞への攻撃に必須であることを明らかにした。TLR は病原体を認識するだけでなく、自然免疫と獲得免疫の間の橋渡しをしている重要な分子だったのである (Fig. 3)。



以上より、自然免疫は「獲得免疫が働くまでの原始的な時間稼ぎ」ではなく、「獲得免疫をも誘導する免疫の主役」と考えられるようになった。審良静男の業績は自然免疫の役割、さらに自然免疫と獲得免疫の関係を根底から見直させるものであり、免疫学におけるパラダイムシフトをもたらしたのである (Fig. 4)。

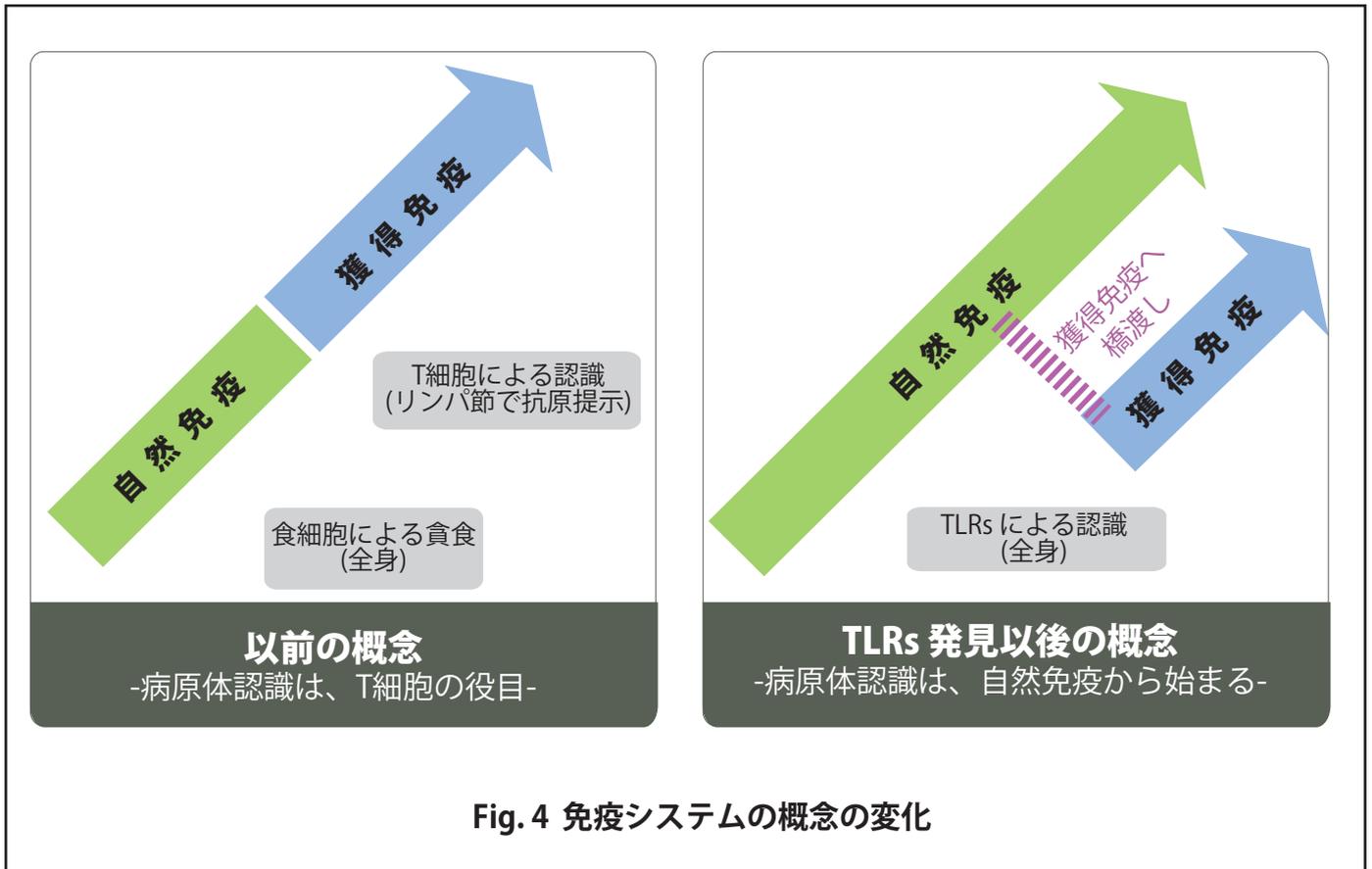


Fig. 4 免疫システムの概念の変化

TLRに関する文献

- Akira, S., Uematsu, S., and Takeuchi, O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell 124, 783-801 (2006).
- Hemmi, H., Takeuchi, O., Kawai, T. et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature 408, 740-745 (2000).
- 『新しい自然免疫学 -免疫システムの真の主役-』 技術評論社 (一般の解説書)