

NIBS LETTER 2008 SEPTEMBER
No. 552

日生研たより

2008年(平成20年)9月号 第54巻第5号(通巻552号)

挨拶・巻頭言

私の研究における「十年一昔」
.....笹川千尋(2)

獣医病理学研修会

第47回 No. 936 イヌの膵臓
.....岐阜大学獣医病理学教室(3)

第47回 No. 941 ウシの間脳
.....動物衛生研究所・
宮城県仙台家畜保健衛生所(4)

抄訳

微生物の認識と免疫応答の活性化(その2)
.....岩田 晃(5)

お知らせ

新人紹介.....(10)
学会発表演題.....(11)
研修者・見学者受け入れ状況.....(12)



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE
<http://nibs.lin.go.jp/>

私の研究における「十年一昔」

笹川千尋

今年の5月中旬から6月の初めにかけて、ソウル、北京、ウメオ（スウェーデン）では感染症、病原微生物に関連したシンポジウムがあり、私も招かれた。どこの会場も若い人の熱気に包まれ、発表と質疑にも気合いがはいつていた。実はこの原稿を、午後の発表を終え一息ついたスウェーデンのウメオ市の河畔のホテルで書き始めている。ホテルの壁には古い町並みと河の風景写真が飾られ、ホテルの前をゆったりと流れる河は、かつて最北の森林から切り出される木材の集配場として栄えたようだ。ウメオ市はストックホルムの北約800 kmに位置し、あと200 kmで北極圏内になる。したがって今の時期は夜11時をまわっても外はまだ昼間のように明るく、カーテンをしっかりと閉めておかないと寝つけない。ウメオ大学は、ヨーロッパの名門大学の一つであり、最北の大学としても知られている。特に医学部にある生化学・分子微生物学部門は、尿路感染症に関連した病原細菌の研究拠点として我々の間でも古くから有名である。ウメオ大学には知人も多く、今から12年前に今回と同様のスウェーデン微生物連合学会に招かれ今回は二度目となる。今回は細菌学やウイルス学の基礎的な研究発表が多かったが、今回はそれに加えて、人獣共通感染症、公衆衛生学、分子疫学、臨床微生物学、ワクチン、診断技術開発等、より実践的で臨床応用を目指す研究が目立った。スウェーデンではヨーロッパ諸国の大学とともに有名企業やベンチャーとの共同研究も多く、応用研究のレベルも高い。また領域と領域の垣根も低い。スウェーデンはEU域内での共同研究は伝統的に盛んであったが、今では大学院生や研究者の流動と連携が国や領域を超えてさらに活発になり、ヨーロッパの他の国でも普通の光景となった。さて翻って日本の病原微生物の現状をみると、ヨーロッパと比べて研究レベルに差はあまりなくなったが、国際的な共同研究や他大学との連携による成果は今でもあまり見えてこない。また研究領域間の縦割り意識が未だに強く、異分野領域の間の連携も活発とは言いがたい。今ヨーロッパの北の端に滞在して、私自身の研究もアジア近隣諸国との共同研究をもっと積極的にすべきであったと思い直している。

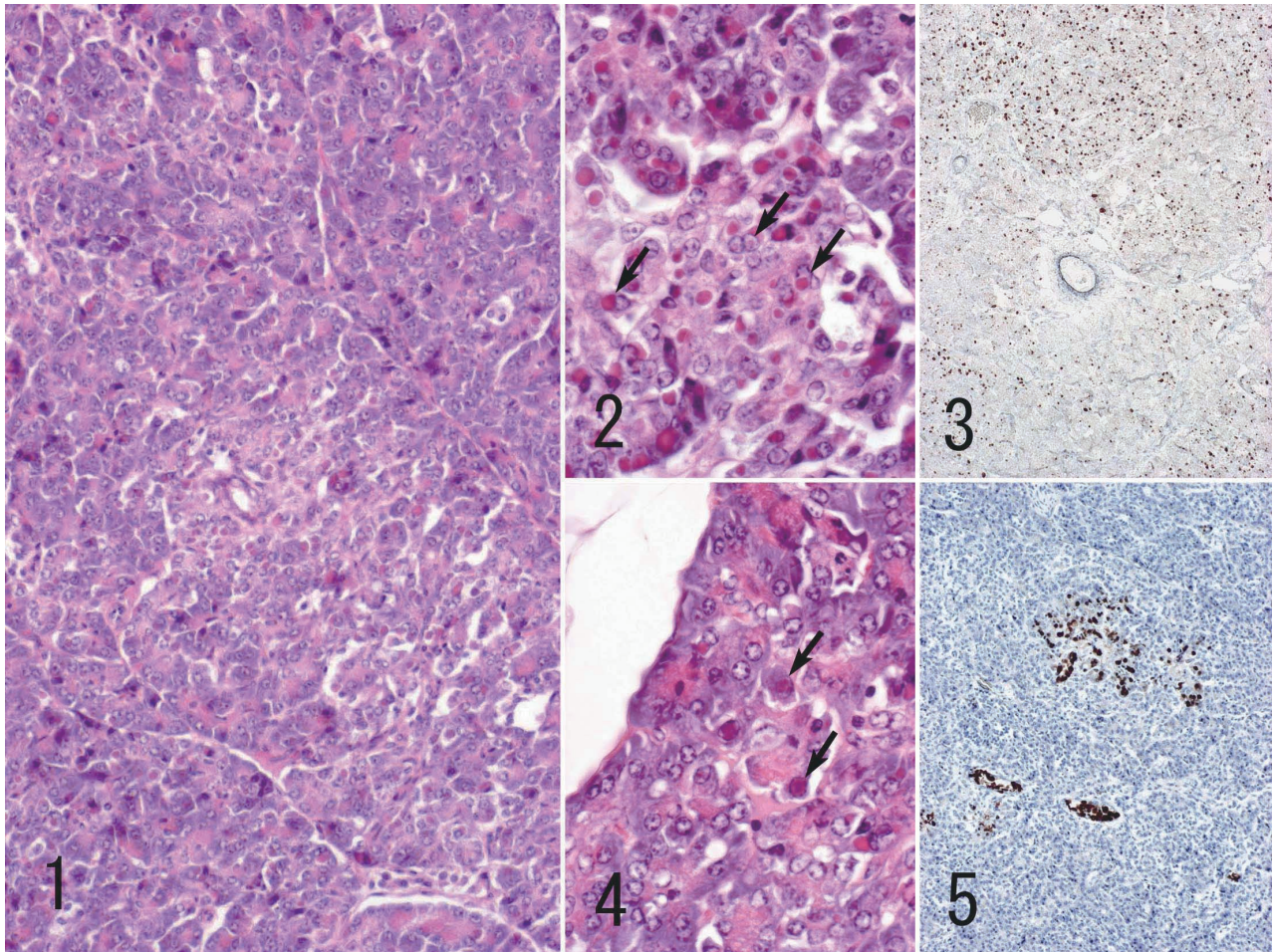
ところで私は学会に招かれた場所はよく覚えているが、年月まではあまり正確には思い出せない。しかし前回ここを訪れたのは1996年7月であったことは今でも鮮明に記憶している。学会が終了し空港に向かうタクシーのなかで、運転手は私が日本人だとわかるとしきりと片言の英語で「日本で大規模な食中毒事件が起きているようだ」と尋ねてきた。車中では互いの英語が不十分でそれ以上の会話はなかったが、帰国して境市で大規模なO157による食中毒が発生したことを知り驚いた。それから瞬く間に12年が経過したが、1996年は私の研究でも一つの転機となった。振り返ると、そのO157事件を契機に、我が国では感染症および病原微生物に対するそれまでの考えを改め、感染症に対するさまざまな対策（基礎研究から厚生行政まで）を講ずるため国が大きく舵を切ることとなった。特に我が国では60年代を境に公衆衛生の向上と抗生物質の普及により、感染症は制圧されたかのように錯覚されていた。O157はそれに対して大きな警鐘を鳴らし、またその後インフルエンザをはじめとする再興・新興感染症が次々と出現したことも相まって、人獣共通感染症や病原微生物に対する社会一般の関心が急速に高まった。また大学でも関連する講座が次第に増え大学院生の志願者も激増した。この10年間、感染症に関連する研究費と対策費も大幅に増え、私の勤務する東京大学医科学研究所でも、感染免疫部門の強化、感染症国際研究センターの設立、海外研究拠点（北京）設立等、感染症と病原微生物に関連する研究施設が次々と拡充され、私の周囲の研究環境も以前とは比べものにならないほど改善された。それに伴い、病原微生物の分野からも優れた若手が育ち、研究もサイエンスとしても人気のある領域へと変貌した。私が医科研に入り教授になるまでの四半世紀には想像すらできなかった変化である。

政府は今年5月のアフリカ開発会議で、感染症を重要課題の一つとして取り上げ、「エイズ・結核・マラリア対策基金」へ感染症対策として5.6億ドルの拠出を公表した。同時に国内では、抗インフルエンザ治療薬とインフルエンザワクチンの大規模な備蓄が強化されている。一方では、地球規模での気候変動、石油資源の争奪、穀物価格の上昇等、未曾有の問題が噴出し、将来が見えない時代に突入した。また新興・再興感染症のあらたな出現も予断を許さない。今や十年先の社会を展望することは不可能に近い。したがって今から将来にいかに対処すべきか予測をたてることも難しい。このような状況では、これまでと同様、科学・技術開発の基盤強化を行うのは当然としても、今日のスウェーデンで見られるように、いかなる課題にも柔軟に立ち向かえるよう、国、大学、企業、専門領域の枠を超えて連携し対応する研究環境を今のうちから育ておくことも大切ではないだろうか。

（東京大学教授 日本生物科学研究所評議員）

イヌの膵臓

岐阜大学獣医病理学教室 第47回獣医病理学研修会 No. 936



動物：イヌ，ミニチュアダックス，雌，3ヶ月齢。

臨床事項：本症例はブリーダーで飼育されていた愛玩犬である。生後2ヶ月頃発咳を示し，元気および食欲がなくなったため皮下補液等を実施したが，呼吸速迫，食欲廃絶を示して発症から約1ヶ月後に死亡した。本例の死亡時期に前後して，同居の他の仔犬に死亡例が散見された。

剖検所見：肛門周囲に下痢便が付着し，鼻汁および眼脂が中等量認められた。左側鼠径部に腸管の脱出（鼠径ヘルニア）が認められた。空回腸粘膜面に種々の程度の充出血が認められた。盲腸には赤色粘液状の内容物が中等量認められた。肺は全葉にわたって赤色，暗赤色および黄白色のモザイク状を示した。膵臓には著変は認められなかった。

組織所見：膵臓では巣状の変性ないし壊死が散見され，腺房構造の消失や，腺房上皮細胞におけるチモーゲン顆粒の消失が認められた（図1）。これらの変性・壊死巣では，腺房上皮細胞の細胞質内や核内に大型の好酸性封入体が多数観察され（図2），犬ジステンパーウイルス（CDV）に対する免疫染色で陽性を示した（図3）。また，一部の壊死巣では腺房上皮細胞の核内に両染色性の full 型あるいはハローを有する封入体が観察され（図4），ア

デノウイルス（CAV）に対する免疫染色で陽性を示した（図5）。なお，これら2種類の封入体は一部の膵管上皮細胞においても観察された。炎症細胞の浸潤はほとんど認められなかった。

参考所見：胃，腎臓，肺，脾臓で CDV 封入体が，胃，腎臓，肺，肝臓，腸管粘膜上皮で CAV 封入体がそれぞれ観察された。

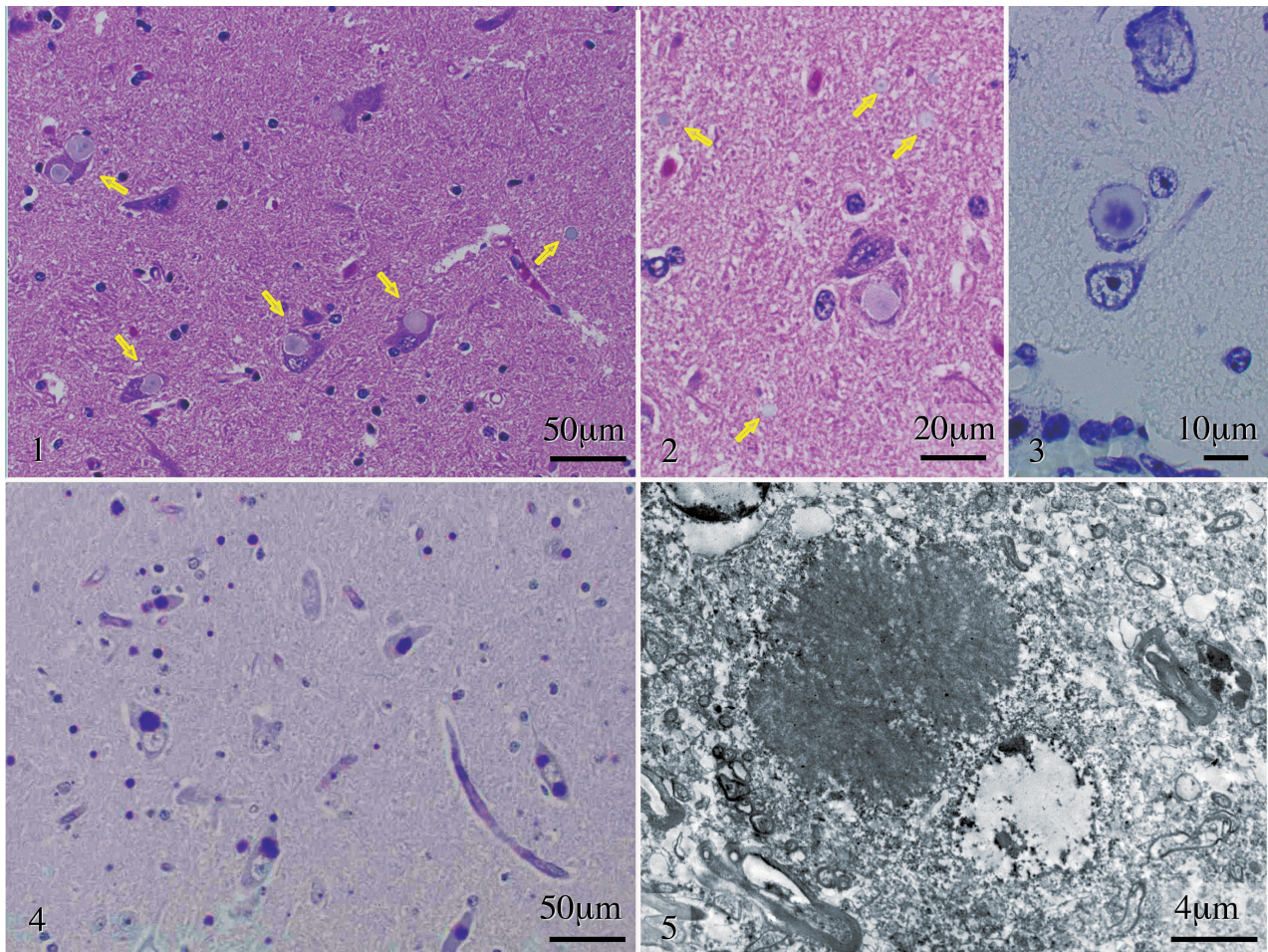
診断：CDV 封入体および CAV 封入体を伴う膵壊死（CDV および CAV 感染症）

考察：犬の膵臓でこれらのウイルスの混合感染が明らかにされた報告例はほとんどない。極めて大型の CDV 封入体の形成も本症例の特徴の一つであるが，このような大型の封入体が形成された原因は明らかでない。様々な臓器において CDV および CAV の封入体がみられたことから，全身性に両ウイルスの混合感染があったと考えられた。なお，当初「膵炎」と診断していたが，研修会において炎症細胞の浸潤を伴わない膵炎に対する疑問が提起されたことを考慮し，最終的に「膵壊死」と診断した。また，膵島の大きさが全体的に小型であるとの意見もあったが，再検討の結果，それは年齢あるいは個体差であると考えられた。

（久保正仁・柳井徳磨）

ウシの間脳

動物衛生研究所・宮城県仙台家畜保健衛生所 第47回獣医病理学研修会 No. 941



動物：ウシ，ホルスタイン，雌，3歳8ヶ月。

臨床事項：搾乳牛約80頭飼養の酪農家で，2006年4月頃から食欲不振あるいは突然起立不能を呈する症例が4頭続いた。4頭目のみが病性鑑定に供された。本症例は，臨床的に突然起立不能を呈し，犬座姿勢，沈鬱状態で刺激に対する反応が減弱した。前肢を伸張する動作がよく見られ，左後肢下腿部表面に痙攣が確認された。発症から5日後に剖検が実施された。

剖検所見：大脳の軽度充血。大腿部の痙攣が認められた部位の暗赤色化。

組織所見：HE染色標本では，多くの神経細胞体に好塩基性細胞質内封入体が観察された（図1）。封入体はひとつの神経細胞体に1ないし数個みられ，円形ないしカリフラワー状で，時折中央にコアが認められた。封入体は間脳背側でより顕著に確認された。神経網に，同様の染色性を示し，均質あるいは同心円状の構造を呈する，より小さな小体が多数観察された（図2）。これらの封入体（小体）はPAS陽性，ジアスターゼ消化抵抗性であった（図4）。バーストカルミン染色，ヨウ素反応，アルシアンブルー染色，コロイド鉄染色に陽性反応を呈した。ニッスル染色ではほとんどの小体が陰性を呈していたが，青紫色に染まる小体が散見された（図3）。ボディ

アン染色，LFB染色，抗GFAP抗体を用いた免疫組織化学的検査により，ほとんどの小体が神経細胞体および樹状突起内に認められると考えられた。電子顕微鏡観察では，封入体は限界膜に包囲されず，径約10nmのフィラメントが塊状あるいは放射状に観察された（図5）。

診断：ラフォラ小体の蓄積がみられた牛の間脳

考察：封入体はポリグルコサン小体の特徴とほとんど一致した。ポリグルコサン小体は，神経細胞体あるいは樹状突起にみられるラフォラ小体と軸索およびアストロサイト内にみられる類デンプン小体に分類される。今回の症例は，ほとんどが神経細胞体あるいは樹状突起に存在することからラフォラ小体であると診断された。

（木村久美子）

参考文献：

1. Arai, N. 2005. pp. 50-67. In *Neuropathological Index*, Igakusyoin, Tokyo.
2. Kreeger, J. M., Frappier, D. C. and Kendall, J. D. 1991. Systemic glycoproteinosis resembling Lafora's disease in a cow. *Cornell Vet.* **81**:215-221.
3. Simmons, M. M. 1994. Lafora disease in the cow? *J. Comp. Pathol.* **110**:389-401.

微生物の認識と免疫応答の活性化 (その2)

岩田 晃 (主任研究員)

自然免疫系のモジュール

獲得免疫系とは異なり、自然免疫系は単一の実体ではない。サブシステムもしくはモジュールの集合体である。モジュールは進化の途上において様々なステージで出現し、宿主の防御に対して異なった機能を果たす。哺乳類で見出される主要なモジュールとその宿主の防御における役割について述べる。

粘膜上皮

すべての後生動物は粘膜上皮という最も古くて普遍的な自然免疫のモジュールを持つ。皮膚とともに粘膜上皮は宿主と微生物世界（病原性、共生細菌の両方を含む）との境界である。粘膜上皮はヒトの細菌叢において、病原菌の侵入から宿主を防御したり、共生関係を確立する重要な機能を持つ。そのため、粘膜上皮細胞と皮膚のケラチノサイトは特殊化した抗細菌機能を持つ。たとえば、抗菌ペプチドを生産して、その場の病原菌や共生細菌の生存性や増殖を制限する。抗菌性分子の生産はTLRやNOD、その他PRRsタンパク質の関与で誘導される。粘膜表面の上皮細胞はムチンを生産し、病原体の結合や侵入を阻止する。

食細胞

貪食作用による病原菌の取り込みは宿主の防御において必要不可欠であり、Mφや好中球がそれを担う。食細胞は複数の抗菌メカニズムを備えており、病原体との接触で活性化される。食細胞は細胞内、細胞外両方の細菌、真菌の病原体に対する防御に決定的な役割を果たす。貪食作用はオプソニンによって促進される。オプソニンは急性期反応や補体経路で生成される宿主タンパク質で、微生物の細胞壁と食細胞にあるオプソニンレセプターの両方に結合する。

急性期タンパク質と補体

体循環および組織液中で機能する多様な分泌タンパク質である急性期タンパク質と補体系は独立したモジュールである。急性期タンパク質は起炎症性サイトカインIL-1βやIL-6の刺激で肝細胞より分泌され、感染初期に急激に血清中の濃度が上昇する。急性期反応の主要な要素は分泌型PRRs、collectins、ficolinsおよびpentraxinsであり、細菌をオプソニン化して貪食させ、また、補体経路を活性化する。collectinsとficolinsは補体系のレクチン経路を活性化し、pentraxinsは抗体と同様、古典経路を活性化する。補体系の活性化により、C3断片の共有結合による病原菌のオプソニン化、プロテアーゼ分解されたC4とC5断片による食細胞の感染部位への遊走、そして補体カスケードの最終産物である膜侵襲複合体の形成による病原体の直接的な殺菌が起こる。

インフラマゾーム

インフラマゾームは起炎症性カスケードを活性化するタンパク質の複合体である。特にIL-1ファミリーのサイトカイン、IL-1β、IL-18とIL-33のプロセッシングにカスパーゼ1の活性化が必要である。インフラマゾームはNLRsのサブファミリーであるNALPとNAIPによって細菌感染やある種の細胞ストレスに反応して活性化される。IL-1ファミリーのサイトカインは炎症や宿主の防御に多様な機能を持つ。

NK細胞

NK細胞は細胞内病原体、特にウイルスに対する防御に特化している。NK細胞は、感染細胞へのアポトーシスの誘導、サイトカイン（特にIFN-γ）の生産という2つの主要な機能を持つ。NK細胞は活性型と抑制型の2種類のレセプターを発現し、感染（標的）細胞上の宿主由来のリガンドを認識する。

表 自然免疫系のモジュール

	一次センサー (PRRs)	典型的な応答
粘膜上皮	TLR, NOD タンパク質	抗菌ペプチドの生産, ムチンの生産
食細胞	TLR, dectins, NOD タンパク質	抗菌性タンパク質の生産, サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) の生産
急性期タンパク質と補体系	Collectins, Pentraxins, Ficolins	溶菌, オプソニン化による貪食, 走化性刺激による白血球の誘引
インフラマゾーム	NALPs, NAIPs	IL-1 ファミリーの生産, 感染細胞のアポトーシス
NK 細胞	ND	感染細胞のアポトーシス
I 型 IFN による抗ウイルスタンパク質の誘導	RIG-1, MDA5, DAI, TLR	抗ウイルス状態の誘導, 感染細胞のアポトーシス
好酸球と好塩基球	ND	平滑筋の収縮, ムチンの生産, 蠕動運動, 生体アミンの生産, サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α) の生産
マスト細胞	ND	平滑筋の収縮, ムチンの生産, 蠕動運動, 生体アミンの生産, サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α) の生産

このモジュール, 一次センサー, 応答の表は総括的でなく, 理解のために単純化してある。NALPs と NAIPs の機能はまだすべてわかってはいない。NK 細胞のセンサー, 好酸球, 好塩基球, マスト細胞の抗寄生虫作用におけるセンサーも同定されていない。あるモジュールは感染で同時に誘導される。すなわち, それらは機能的にリンクしていて (例, 食細胞と補体系), 同じサイトカインで制御される。ND, not determined。

標的細胞上の活性化および抑制性リガンドの発現のバランスによって, NK 細胞が標的細胞を殺すか, 見逃すかを定める。これらのリガンドの発現制御のメカニズムはほとんど解析されていないが, 感染の細胞内センサーによるウイルスの認識か, 細胞の過剰ストレスの検出が関与しているだろう。感染細胞自身は RIG-I もしくは MDA5 を介してウイルス感染を認識し, また, plasmacytoid DC 細胞 (pDC 細胞) は TLR を通じてウイルス感染を認識して I 型 IFN を生産し, 直接的または IL-15 を介して間接的に NK 細胞の活性を制御する。

I 型 IFN と IFN によって誘導されるタンパク質

I 型 IFN と誘導されるタンパク質はウイルスに対する防御に必須である。I 型 IFN はウイルス感染によって生産され, 様々な抗ウイルス活性を持つ 100 以上の遺伝子の発現の引き金を引く。I 型 IFN は 2 種類の経路, 感染の細胞内センサー (前述) もしくは細胞のエンドソーム内にある TLR3 および 7, 9 によって誘導される。前者の誘導様式が一般的で, ウイルスに感染した細胞自体で IFN が作用するオートクライン方式もしくは隣の細胞に作用するパ

ラクライン方式で抗ウイルス状態が成立する。TLR3, 7 もしくは 9 が関与する後者の様式では, 特異化した I 型 IFN 生産細胞, pDC 細胞によって, IFN- α が全身レベルで生産される。ほとんどのケースで I 型 IFN はウイルスもしくは細菌の核酸によって生産される。IFN- β が TLR4 リガンドによって生産される例外もある。

好酸球, 好塩基球とマスト細胞

好酸球, 好塩基球とその産物は蠕虫などの多細胞寄生虫に対する防御に関与するモジュールである。マスト細胞はこのモジュールに属しているが, 寄生虫に対する防御だけに限らない。マスト細胞は粘膜組織, 結合組織に常在し, 好酸球, 好塩基球は体内循環から感染部位へと移行する。細菌感染ではマスト細胞は TLR によって直接活性化される。寄生虫がマスト細胞, 好酸球, 好塩基球を活性化する経路は不明である。しかし, 最近, 寄生虫の細胞壁のコンポーネントであるキチンが好酸球を動員することがわかった。このモジュールの構成要素の主要な防御戦略は直接病原体を標的とせず (しかし, 直接作用は起こる), 宿主の組織, 特に粘膜上皮, 平滑筋,

血管が免疫応答の主要な標的である。マスト細胞や好塩基球によって放出される因子によってこれらの組織は寄生虫感染の拡大を制限し、宿主から排除するように働く。このモジュールの機能は IL-4, IL-5, IL-9 や IL-13 によって制御される。

自然免疫系の進化と機能構築

系統発生上の各ステージにおいて様々な病原体にさらされることで多様な自然免疫系のモジュールが進化した。新たな解剖学および生理学的な進化を反映して、自然免疫の新たなモジュールが登場、進化した。動物によって自然免疫系モジュールは機能が異なり、特殊事情に応じて進化の途上で拡大したり縮小したりしたであろう。自然免疫モジュールの構成はたくさんある可能な形態の1つであり、その動物の生理的な状況下で最大の防御をもたらす最適なものであろう。それゆえ、自然免疫系は起源が古いのだが、動物の門や綱や種が異なれば等価でない。例えば、抗菌分子であるデフェンシンは哺乳類の種間で数や発現、制御がバラバラである。

自然免疫系は系統発生上の異なった生物種で多様性を示す。NK 細胞, I 型 IFN, 好酸球と好塩基球はどれも脊椎動物に特異である。さらに、NK 細胞によるウイルス感染細胞の排除は再生組織を持つ複雑な後生動物にしか見られず、分裂・自己再生しない細胞からなる無脊椎動物にはない防御戦略である。植物においては、組織や器官の類稀なる自立性や再生能力によって、免疫応答による細胞死が主要な防御戦略となっている。マスト細胞, 好塩基球は血管細胞に働きかけて多細胞寄生虫に対する防御を發揮するが、これは開放血管系を持つ無脊椎動物には見られない。ほとんどの節足動物は寄生虫を収容するだけの大きさがないため、宿主に適さない。それゆえ、寄生虫に対する自然免疫のモジュールは無脊椎動物門にはほとんどない。

さらに自然免疫系の重要な特徴として、各モジュールが感染によって同時に誘導され、相互に機能的に関連し、同じ誘導シグナル（ほとんどがサイトカイン）によって制御されることが挙げられる。例えば、食細胞, 補体系と急性期タンパク質は、オプソニン依存性貪食活性として機能的にリンクしており、これらのモジュールは細菌感染によって同時

に誘導される。同様に、NK 細胞と I 型 IFN はウイルス感染により同時に誘導され機能的に連動している。すべての自然免疫系のモジュールが同時に誘導されるわけではない。機能的に連動しないモジュール（例えば、NK 細胞と好塩基球）は異なった経路で誘導され、同じサイトカインでは制御されない。

自然免疫モジュールは感染の一次センサーである PRRs により活性化される。TLR は複数のモジュールを活性化する（粘膜上皮, 食細胞, 急性期タンパク質, I 型 IFN）が、他の PRRs はさらに専門的のようである。

自然免疫系による獲得免疫反応のコントロール

PRRs は自然免疫系を直接活性化するが、いくつかは獲得免疫系の誘導にも連動している。前に議論したように、通常のリンパ球は抗原レセプターによって出所に無関係に抗原を認識するため、認識した抗原について指示が必要である。指示は、自然免疫系から微生物由来の産物に特異的な PRRs によって誘導されたシグナルである。微生物由来の産物 (PAMPs) に反応した PRRs とリンパ球が認識した抗原との組合せという基本的な原理に基づいて、自然免疫系は獲得免疫系をコントロールする。

T 細胞の場合、この組合せは DC 細胞によって解釈される。DC 細胞はほとんどの末梢組織に存在し、様々な PRRs を用いて組織中の病原菌をモニターしている。病原体が DC 細胞に遭遇すると、貪食作用によって取り込まれ、タンパク質は抗原ペプチドとして断片化され、細胞表面上に MHC クラス I もしくは II によって提示される。TLR や他の PRRs の応答によって貪食胞に取り込まれた病原体由来の抗原ペプチドは MHC クラス II 分子で提示される。同様のメカニズムが MHC クラス I でも機能している。すなわち、抗原と PAMPs の組合せは同一の貪食胞中に存在した結果、成立する。また、DC 細胞は PRRs の情報により活性化し、感染部位からリンパ管を經由してリンパ節へ移動する。リンパ節に到着すると、DC 細胞は病原体由来の抗原を PRRs によって誘導されたシグナル（サイトカインと細胞表面上のシグナル）と共に T 細胞に提示する。その結果、T 細胞は活性化し、Th (CD4⁺) 細胞の場合はいくつかタイプがあるエフェクター Th 細胞の 1

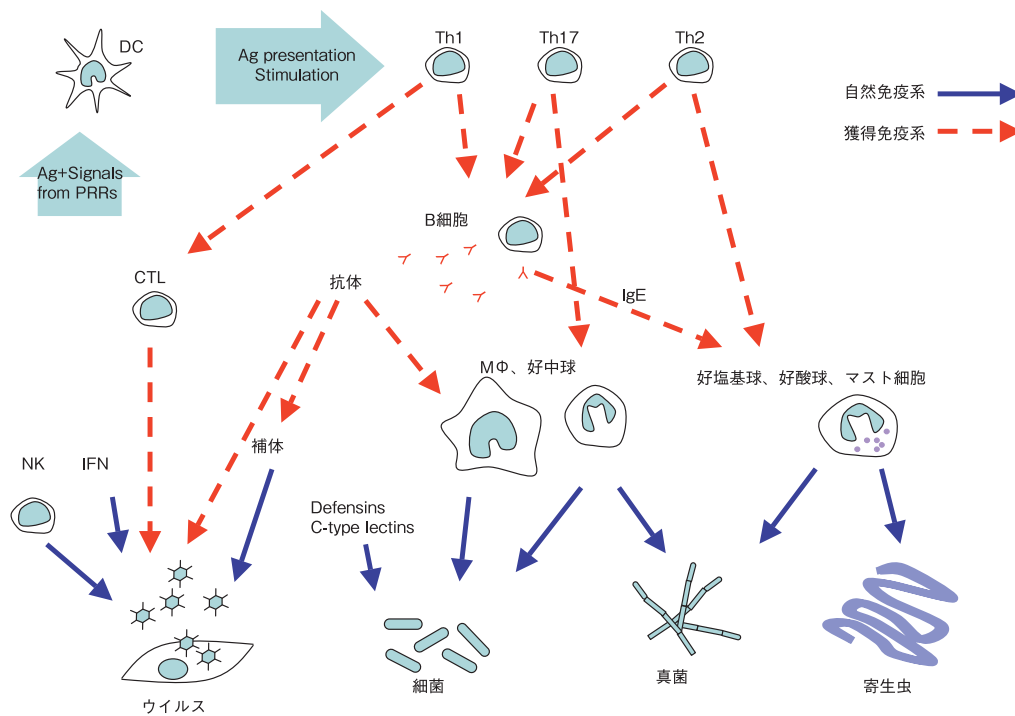


図2 生体防御系の相互関係

自然免疫系は直接、微生物を攻撃する。獲得免疫系は抗原特異的に自然免疫系を活性化する。抗原の情報は PRRs の活性化と一緒に DC によって抗原の提示とサイトカインという手段で獲得免疫系の Th 細胞に伝えられる。図はかなり簡略化されており、アウトラインを示す程度であることに注意してください。

つに分化する。

B 細胞の場合、抗原と PAMPs の組合せは物理的に同じ分子か粒子にある場合として直接おこる。この反応も B 細胞レセプターと PRRs の共同作業と考えられる。極端な場合は PAMPs (例えば、LPS もしくはフラジェリン) はそれ自身が B 細胞に発現する抗原レセプターと TLR 両方に認識される。自然免疫系、獲得免疫系の両方のレセプターに結合するこの種の抗原は T 細胞非依存性抗原と呼ばれ、Th 細胞の関与無しに B 細胞を活性化する。抗原と PAMPs が物理的に同一の実体上にない場合、樹状細胞によって活性化された Th 細胞を介して抗原と PAMPs の組合せが成立する。この種の抗原は T 細胞依存性抗原と呼ばれ、タンパク質は、通常このタイプである。

自然免疫様リンパ球の抗原レセプターは微生物の産物を認識するように特異性が偏っているので、通常のリンパ球のような手の込んだメカニズムは活性化に必要ない。実際、B1 細胞は PRRs によって直接活性化するようにプログラムされていて、細菌の共通抗原に対して広い特異性を持つ抗体を生産する。自然免疫様 T 細胞は非古典的な MHC 分子によって提示される微生物抗原 (脂質、糖脂質、フォルミ

ルペプチドなど) を認識する。PRRs によって発現誘導され、抗原を提示していないと思われる MHC 様分子を認識するケースもある。この MHC 様分子でも細菌に反応して生産されるので感染の存在を伝令するのに十分であろう。

Th 細胞は Th1, Th2 および Th17 の 3 タイプのエフェクターに分化する。これらの細胞は異なったセットのサイトカインの生産によって特徴付けられる。Th1 細胞は IFN- γ を生産し、M ϕ 細胞などを活性化して細胞内の病原体に対する防御を発揮し、B 細胞に働いて IgG2 サブクラスの抗体を作らせる。Th2 細胞は多細胞の寄生虫に対する防御に関与し、IL-4, IL-5 および IL-13 を生産する。これらのサイトカインは好酸球、好塩基球、粘膜上皮の機能をコントロールする。IL-4 は B 細胞に IgE の生産を指令し、マスト細胞や好塩基球を活性化して寄生虫に対する防御の中心となる。Th17 は IL-17 を生産し、非血液細胞、例えば上皮細胞に働きかけてケモカインを生産し、好中球を感染局所に誘導する。Th17 細胞の反応は細胞外の細菌や真菌に対する防御に関与する。まだ対応する抗原に出会っていない未分化の Th 細胞が 3 つのエフェクター Th1, 2, 17 のどれに分化するかは、それぞれ、転写因子 T-bet,

GATA3, ROR γ tの発現に依存する。PRRsの働きで抗原提示細胞 (DC 細胞など) が生産するサイトカインが, これらの支配的な制御因子の発現を制御する。

自然免疫系がそれぞれの場合でエフェクターの応答を指令する。Th 細胞の場合, TLR が関与すると IL-12 の誘導を介して Th1 へ分化する。一方, TLR によって誘導される IL-6 は TGF- β (生産細胞は未知) と共同して Th17 への分化を誘導する。Th17 の機能と維持には dectin-1 が関与して誘導された IL-23 が必要である。Th2 細胞の誘導メカニズムは不明だが, IL-4 等や蠕虫感染によって誘導される TSLP が関与するらしい。I 型 IFN は IL-15 の生産を介して CTL や NK 細胞の機能を直接または間接に制御する。

重要な点は獲得免疫応答が最終的に自然免疫系エフェクターを抗原特異的に活性化することである。そのため, Th 細胞は自然免疫系の特異的なモジュールを活性化するサイトカインを生産する。すなわち, Th1 細胞による M ϕ の活性化, Th17 細胞による好中球の活性化, Th2 細胞による好酸球, マスト細胞, 好塩基球の活性化である。NK 細胞と CTL は感染細胞のアポトーシスを誘導するが, 違いは CTL 応答が抗原特異的なだけである。同様に, 抗体は自然免疫系のモジュールを抗原特異的に活性化する。IgG は補体を活性化し, M ϕ や好中球の病原体の貪食機能をオプソニン化によって促進する。一方, IgE はマスト細胞と好塩基球を活性化する。以上のように, 自然免疫系は適当な PRRs によって感染初期に直接的に, また, T 細胞や抗体によって間接的に抗原特異的に活性化される。獲得免疫系のエフェクターは自然免疫系のモジュールを適切に利用するように進化したはずである。

細菌感染における自然免疫系と獲得免疫系の貢献度は詳細に調べられている。忘れてはならないのは自然免疫系の防御が感染のコントロールに重要だとしても, 時には病原体を駆逐するのに不十分だということだ。例えば, *Listeria monocytogenes* の感染を駆逐するには T 細胞を必要とする。進化の過程で, 脊椎動物では自然免疫系が抗原特異的な獲得免疫系に依存するようになった。節足動物と異なり, 哺乳類の自然免疫系は, 多くの場合, 感染に対して十分な防御ができない。ただし, 我々の宿主防御は症状

が出る感染に研究が偏っていることに注意すべきだ。おそらく症状が出ない場合が一般的であり, その場合, 微生物は自然免疫系で排除されたのだろう。

結論と展望

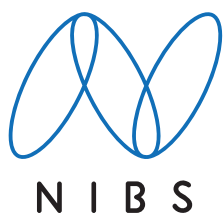
共生細菌の場合と同様, 微生物が宿主のニッチに適応することは宿主にとっても利益になるに違いない。しかし, 適応が組織の生理にマイナスに働くこともあり, 組織を破壊し, 感染症となる。感染症の症状は免疫応答や炎症を過剰に引き起こし, 病原体の毒性より激しく組織を傷つけることがある。したがって, 免疫による病理発生を制限することも病原菌に対して防御するのと同じくらい重要である。免疫による病理発生と感染防御の間の特質により, 免疫応答の感受性と強さのバランスが決められるのだろう。感染微生物に応じて免疫反応の強さと期間が変化するので, このバランスは決まっていない。いかにバランスをとるかは難問であるが, 病原体による直接的なダメージと免疫応答によるダメージを区別することが一つの解決法であろう。この場合, 宿主が組織のダメージを検出すると, ダメージに応じて免疫系の強さや期間を負に制御するだろう。感染の症状の2つの相反する原因の間のバランスを理解することが適切な治療戦略の開発に必須である。もうひとつの重要な分野は防御免疫の原理の理解である。宿主にとって単に免疫応答を誘導することより, あらゆる感染にも免疫応答ができることがより重要である。すべての免疫応答が防御的であるとは限らない。抗原に対して適切なエフェクターを動員することで感染を防御する。一般に, エフェクターの応答は病原体のタイプに依存すると予想される。しかし, ほとんどの感染でエフェクターを決定する病原体の分子的特徴は不明である。同様に, 病原体の特徴がどのように信号に翻訳されてエフェクター応答に結びついているか詳細は不明である。これらの原理を知ることは防御免疫を効果的に発動できるワクチンの開発に不可欠である。

新人紹介

個人情報保護のため、新人紹介欄は削除させていただきました（2010年9月）。

研修者・見学者受け入れ状況（平成 19 年 1 月～平成 19 年 12 月）

来所日・期間	所属機関・人数	研修・見学内容
2月6日～2月8日	株式会社 アスコ 1名	鶏病原体の血清型同定技術
2月20日～2月22日	佐賀県中部家畜保健衛生所 1名	豚の細菌感染症に関する抗体検査技術
3月12日～3月13日	北里大学獣医畜産学部獣医学科 1名	学外実習（病理）
5月14日～5月15日	千葉県農業共済組合連合会 北部家畜診療所 1名	豚のウイルス感染症に関する遺伝子検査技術
6月15日～8月14日	東京大学大学院農学生命科学研究科 1名	正常プリオン蛋白の検出技術
7月13日～9月28日	東京大学大学院農学生命科学研究科 1名	ウイルス抗原の作製技術
7月30日～8月3日	北里大学獣医畜産学部獣医学科 1名	学外実習（病理）
7月31日～8月1日	北海道後志家畜保健衛生所 1名	豚の細菌感染症に関する抗体検査技術
7月31日～8月1日	新潟県中央家畜保健衛生所 1名	豚の細菌感染症に関する抗体検査技術
9月4日～9月5日	鹿児島県家畜畜産物衛生指導協会 1名	豚の細菌感染症に関する抗体検査技術
9月25日～10月31日	東京大学大学院農学生命科学研究科 1名	病原体感染マウス脳の Nox2 測定技術
10月8日～10月13日	宮崎大学農学部 1名	学外実習（病理）
10月15日～10月17日	沖縄県中央食肉衛生検査所 1名	鶏病診断技術
10月24日	大阪府立大学 9名	JICA 研修
10月25日	韓国家畜衛生当局担当官 6名	豚疾病ワクチン研究施設の見学
11月27日～11月28日	北海道日高家畜保健衛生所 1名	馬のウイルス感染症に関する抗体検査技術



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)
 (通巻 552 号) 平成 20 年 8 月 25 日印刷 平成 20 年 9 月 1 日発行(第 54 巻第 5 号)
 発行所 財団法人 日本生物科学研究所
 〒 198-0024 東京都青梅市新町 9 丁目 2221 番地の 1
 TEL: 0428(33)1056(企画学術部) FAX: 0428(33)1036
 発行人 林 志鋒
 編集室 委 員/大森崇司(委員長), 竹山夏実, 小川寛人
 事 務/企画学術部
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)