

## 特集：生体防御メカニズムの分子基盤

## 序論：生体防御メカニズムの分子基盤

畠山 鎮次<sup>1</sup>, 近江谷 克裕<sup>2</sup>

生命科学の各分野では、通常はそれぞれの世界で独自に進んでいるようでありながら、いろいろな分野と意図せずに交流していることが多々ある。しかし現実には、近年においては、生命科学のなかのみならず、化学や工学などの分野とのグローバルなかかわり合いが急激に進んでいる。生命科学の高次機能システムとして、内分泌系、免疫系、神経系などが代表的なものとして位置する。歴史的に観て、そのなかでも早い時期から分子論的な展開を見せたのは内分泌学の分野と思われる。ギルマンとシャーリーに代表されるホルモン分子の同定の研究がそれにあたる。しかし、それと追隨した、もしくは同レベルのスピードで、分子レベルの解析が進んでいたのは、生体防御システムの根幹である免疫学の研究と言っても過言ではない。20数年前に、我々が講義を受けた時には、教科書に抗体や補体に関する章以外に分子レベルで解説されている章が少なかったように思える。実際、現在でも免疫学は日本の大学教育のなかでは比較的新しい学問に位置しており、未だに免疫学講座（分野）を名乗っている教室を持っている医学部は少ない。歴史的背景から、派生的に微生物学講座や病理学講座などが「免疫学」を教えている大学も多いと思う。しかし、B細胞や抗体に関する指数関数的な生化学的及び分子生物学的な研究成果のおかげで、当時である20数年前でも、抗体の分子としての興味深さを感じ取れた。そしてその頃になり、T細胞における受容体(TCR)が同定され、その細胞内シグナルに関する分子、さらにはクローン選択の分子メカニズムに関する分子の同定が次々に報告された。その後の免疫学は、接着分子、アポトーシス、新たな細胞系列の発見(NKT細胞、Treg細胞及びTh<sub>17</sub>細胞など)、そして自然免疫における分子メカニズムの解明などの流行を各時代に作り上げ、現在までに急激な進歩を遂げた。本特集では、現在膨大な情報量が蓄積された生体防

御学(免疫学)において、その現象論から分子論へ進んできた背景を含め、各分野の最先端のトピックスを執筆いただいた。

免疫応答は、多彩な免疫細胞が特定の病原体の侵入に対抗して繰り広げる緻密な生体反応である。免疫反応にはリンパ球(T細胞、B細胞)や抗原提示細胞などのさまざまな異なる機能を有する細胞が働くが、原則的には最上位でコントロールする細胞はT細胞である。T細胞自体、自己に反応せずに抗原分子を認識するために生体内で厳密な制御で分化することが、免疫系の最高指令官として重要である。実際には、免疫系は高次機能であるため、特に個体を使った遺伝子改変マウスの研究が行われ、それに伴いT細胞の分化に影響をもたらす多くの分子が同定されてきた。また、抗体により解析されてきた細胞表面マーカー(CD)が分子レベルで同定され、さらにフローサイトメーターでの詳細な解析が進められ、新たに分類される細胞亜群が発見されるに至った。最近になってもTh17など新たな細胞亜群の発見は続いている。

この数年の生体防御学の主流は、自然免疫の分子メカニズムの研究と言っても過言ではないと言える。自然免疫の作動機序が、パターン認識レセプターという姿で説明されたことは重要な発見である。ここでも学問間のクロストークがあってはじめて成立した事実であることが興味深い。パターン認識レセプターであるToll-like受容体(TLR)の発見は、ショウジョウバエの遺伝学研究から恩恵を受けている。tollはショウジョウバエの前後軸形成に必要な遺伝子であることが1980年代に発見されており、1996年に真菌に対する防御に関与することでさらに脚光を浴びることになり、最終的にはヒトでの免疫反応に重要な分子としての立場を確立した。またその他に、病原体由来の核酸を認識する分子として、RIG-I/MDA5やDAIなどが同定され、細胞外だけでなく細胞内においても病原体の認識を司るシステム(核酸認識受容体)が存在していることが明らかになってきた。さらに、細胞外には、コレクチンのように微

<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究科生化学講座<sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究科先端医学講座

生物表面の分子パターンとしての糖鎖を認識する細胞外分泌型の液性因子も存在し、感染防御に重要な役割を果たしていることも明らかになってきた。

TLRを含め、多くの受容体分子がリガンドを認識した場合、細胞内のシグナルカスケードが活性化させる。その際の生化学的反応には、リン酸化、アセチル化、メチル化、ユビキチン化などさまざまなタンパク質翻訳後修飾が利用されていることが多い。Interferon-stimulated gene 15 kDa (ISG15) はインターフェロン刺激でタンパク質発現が誘導されるユビキチン様分子として発見された。さらに、ISG15欠損マウスを用いた研究によりISG15は特定のウイルス、インフルエンザやヘルペスウイルスなどに対する抗ウイルス活性があることが報告され、免疫制御に関与することが示されており、ISG15は免疫システムにおいて重要な役割を担っていると考えられている。

主要組織適合性抗原MHCは、T細胞の抗原認識や移植抗原として重要な分子であり、その遺伝子は遺伝子重複により多様性が形成されてきたと思われる。MHC分子はクラスIとクラスII分子に分類されるが、MHCクラスIはさらに古典的なMHCクラスI分子と非古典的なMHCクラスI分子ファミリーに分類される。最近において、非古典的なMHCクラスI分子を認識する受容体分子の解析も進んでおり、MHCの多様性の意義の一端が解明されつつある。

また、古くて新しい分野である感染症と免疫学の関わりであるが、分子レベルでさまざまなウイルス受容体の同定と解析が進んでいる。Paired Immunoglobulin-like type 2 Receptor (PILR) は哺乳動物に広く保存された細胞表面分子であり、免疫細胞ばかりでなく、神経細胞を含めて種々の細胞に発現が認められる。最近になり、PILRが単純ヘルペスウイルスのgB抗原と特異的に会合することが発見され、HSVの感染メカニズムの解明に大きな役割を果たした。つまり、免疫応答を抑制すべきレセプターPILRが逆にウイルスの感染のために使われていることを意味する。この発見により、ウイルスはPILRを利用することで、ウイルスに対する免疫応答を抑えながら宿主細胞に侵入していると考えられ、宿主対感染の関係に新たな構図が

想定された。

一方、光学顕微鏡の進歩や多様な蛍光蛋白質の登場は免疫学を分子レベルで語る時代の到来を予感させる。分子イメージングの手法を駆使することで、従来分子レベルで見ることができなかった免疫反応は、一つの細胞レベルで生きた状態のまま観察が可能になり、免疫関連分子の動態や分子間の相互作用はダイナミックな分子の振る舞いとして可視化された。これによって免疫応答は細胞レベルの空間・時間・多種分子の5次元の分子情報として明かされつつある。

免疫学は基礎医学の学問であるばかりでなく、常に臨床に還元されることを期待されてきた学問である。免疫寛容の誘導に関与する樹状細胞 (tolerogenic DC)、制御性T細胞やNKT細胞を生体内で誘導する機構の研究はワクチン開発をもたらししている。特に抗原 (アレルゲン) 特異的に免疫応答能が失われている免疫寛容の状態に注目することで、アレルギー応答の初期の段階であるアレルゲンを処理した抗原提示細胞の分化とT細胞の活性化およびIgE抗体 (アレルギーの原因物質) を産生するB細胞分化が抑制される。これを利用することで、後期のアレルギー応答も完全に遮断できるアレルギー疾患を根治させる技術が生まれつつある。

生体防御を司る個体レベルの現象も細胞レベルの現象も、現在までに多くのことが「分子」という「単語」で文章化されつつあり、そこには生化学分野や分子生物学分野の貢献が多分にあると思われる。つまり、数十年前には完全なるブラックボックスであり、理論生物学的色合いの強かった免疫学を、他の分野の研究者にも理解しやすいような学問分野に噛み砕いたことに、分子を扱うことを得意とした生化学的手法や分子生物学的手法が役立つはずである。本特集では、個体レベルから細胞レベル、そして細胞レベルから分子レベルへの解明が進んできた生体防御学 (免疫学) のさまざまなトピックスと将来への可能性を味わっていただきたい。

最後に、誠に多忙の中、ご執筆いただいた著者の皆様に深謝申し上げます。