

The Academia Highlight ●アカデミア・ハイライト [31]

古くて新しい免疫の仕組み

by うのめ・たかのめ

春が本格化すると憂鬱になる人が増える。今年は大気汚染物質 PM2.5 が加わり、脅威が増している。花粉症に限らず、特定の抗原に過剰な免疫反応を起こすアレルギー疾患は年々増加しており、過剰なクリーン育児や腸内細菌叢^{そう}の変化を指摘する研究者も多い。

免疫は文字どおり、私たちの体を守るために病原体などの非自己物質を認識して排除する仕組みだ。生まれつき備わった自然免疫ではなく、人為的な獲得免疫を人類が手にしたのは、ジェンナーの種痘法を別にすれば、19 世紀末にコッホが病原菌を実証した前後からパステールを始めとして感染症ワクチン開発ラッシュが起きて以降である。

自然免疫と獲得免疫が相互に密接な関連を持ち、無数に近い抗原受容体が病原体等の抗原のさまざまな成分を三次元的に極めて正確に認識していることが明らかになったのは、2011 年のノーベル医学生理学賞を受賞した Bruce A. Beutler、Jules A. Hoffmann 両博士の業績である、Toll 様受容体 (TLR, パターン認識受容体) の発見が核になっている。この TLR 命名の謂れが面白い。その働きを観察していた際、思わず“zur Toll (すごい!)”と叫んだのが、そのまま使われるようになった。

大阪大・審良静男教授は、12 種類あるこの TLR が病原体の認識センサーとなって、免疫系を正常に働かせる多種のサイトカインを T 細胞等に作らせるだけでなく、自然免疫に働きかけて獲得免疫が効果的に機能するよう誘導する役割を担っていることを突き止めた。これにより、2つの独立した免疫系とされていたものが、実は TLR を橋渡し役にした1つの統合的な免疫システムだったことが判明し、旧来のパラダイムがひっくり返ってしまった。

自然免疫システムには自己寛容の働きが備わり、自己攻撃はしない仕組みのはずだが、TLR の誤作動で正常な自己抗原に反応し、自己組織を攻撃する厄介な自己免疫病になるとの説が現在では有力になっている。何らかの自己免疫病患者は 5%もいるといわれるだけに、発症の手懸りは朗報である。また、TLR 群の応答機能により、細胞が壊死して血中に流れ出た DNA・RNA・核タンパク質等の細胞成分は危険信号とみなされ、賦活して生体防御に動きだすことも指摘しておきたい。

骨免疫学では骨が造血だけでなく、他臓器の働きを制御しており、癌の骨への転移のしやすさもその証拠だとの見方も出ている。それだけに、骨芽細胞の活性化と破骨細胞の抑制の2つの働きを兼ね備えるタンパク質セマフォリン 3A 発見のニュースは話題となった。

また、新たな感染症としてマダニが媒介する SFTS 感染症があるが、マダニの唾液抗原に対抗できるのは悪玉のイメージが強い好塩基球との発見も、新たな免疫機構を示唆しており研究が進展するだろう。

免疫機構を活用して治療する抗体医薬の開発はこの10年あまり盛んだが、市販は44件で、400件が治験中といわれている。内訳は、癌とアルツハイマー病が双璧である。重篤な副作用が認められた例もあるが、最有力の治療法としてその視線は極めて熱い。

慢性疾患の代表例、メタボリックシンドロームは内臓脂肪が溜まることで全身の臓器が炎症を起こし、発症すると見方が有力だが、癌・アルツハイマー病も免疫機構が有効に働かなくなった結果、徐々に不正規の継子が勢力を増して発症に至ると見られる。これら慢性疾患克服の鍵は、免疫系が握っている。