

Toll-like receptor による自己免疫・アレルギー制御 — 新たな治療標的・マーカーの確立を目指して —

富山大学大学院医学薬学研究部

免疫バイオ・創薬探索研究講座

長井 良憲

はじめに

免疫系の重要な役割の一つは、言うまでもなく感染症の原因となる病原体の侵入を察知し、それを排除することにある。Toll-like receptor (TLR) は、エンドトキシンなどの病原体に共通な構成成分を認識し、感染防御反応を誘導するレセプターである。近年、TLR は病原体などの異物を認識するだけでなく、炎症などによって生じる自己の成分に対する応答にも関与していることが報告されている。さらに自己免疫疾患の病態に TLR のシグナルが深く関与していることも分かってきている。本講演では自己免疫・アレルギーの病態における TLR とその関連分子の機能を概説し、新たな治療標的・マーカーの確立を目指した最近の知見についても述べてみたい。

自然免疫と獲得免疫

免疫系は主にリンパ球が活躍する獲得免疫系とマクロファージや樹状細胞が活躍する自然免疫系とに大きく分かれる。獲得免疫系は B 細胞から産生される免疫グロブリン (=抗体) や T 細胞受容体により特異的に異物を認識する。抗体の重要な特性は、様々な抗原に対する多様性を有するのみでなく、多彩なエフェクター機能にもある。免疫応答において最初に産生される抗体は IgM であるが、免疫応答の進行とともに IgG や IgA、IgE クラスの抗体が産生される。この機構はクラススイッチ組換えと呼ばれ、T 細胞から産生される IL-4 や IL-5 などのサイトカインや CD40 などによる細胞増殖シグナルなどによって制御される。

一方、自然免疫系は、ヒトやマウスだけでなくリンパ球を持たないハエなどの昆虫、さらに植物など広範な種に保存されている生物の生存に必須の感染防御機構である。自然免疫系の役割は、感染防御の最前線で侵入した病原体を速やかに認識し、排除することにある。そのために抗体のような特異的な病原体認識機構は持たず、病原体に共通の構造を認識して、病原体を捕食、攻撃、排除する。自然免疫系において病原体の認識に中心的な役割を果たしているのが、TLR である。

病原体の認識における Toll-like receptor

TLR は元来ハエの Toll の哺乳類のホモログとしてクローニングされたものである。Toll はハエにおい

て真菌を認識するレセプターであり、Toll が欠損したハエの成虫は、真菌感染を防御できずに死んでしまう。Toll と TLR はともに細胞外部分にロイシンの繰り返し構造を持つ I 型の膜貫通型タンパクであり、機能や構造が類似することからも TLR による病原体認識が種を越えて重要な感染防御機構であることが理解できる。TLR は主にマクロファージ、樹状細胞や B 細胞などの免疫細胞に発現している。また上皮細胞や内皮細胞などにも発現が認められることから、TLR の発現は免疫細胞に限定されているわけではない。

TLR が認識するリガンドは、TLR の種類によっておおよそ決まっている。例えば TLR4 は、グラム陰性菌の構成成分であり、敗血症の原因となる LPS (エンドトキシン) を認識する。TLR2 はグラム陽性菌のリポペプチドを、TLR9 は細菌の CpG-DNA を認識する。以上のような結果は、各 TLR を欠損したマウスが各リガンドに対して全く反応しないことから分かったことであるが、TLR による病原体の認識はそう簡単ではない。例えば TLR4 には直接 LPS は結合せず、TLR4 の細胞外部分に会合する MD-2 に LPS は直接結合する。すなわち MD-2 は LPS が結合する役割を、TLR4 は細胞内に信号を伝える役割を、というように役割分担があると考えられる。また TLR2 は TLR1 や TLR6 と会合し、リポペプチドを認識すると考えられる。このように TLR による異物の認識は、TLR 単独ではなく、複数の分子からなる複雑な機構である。

Toll-like receptor によるアレルギー・自己免疫制御—核酸を認識する TLR—

IgE は I 型アレルギー反応において重要な免疫グロブリンである。アレルゲンが樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれ、アレルゲンを認識するヘルパー T (Th2) 細胞が分化増殖し、アレルゲンに特異性のある B 細胞に IL-4 などのサイトカインが作用することによって IgE 抗体が産生される。最近の研究から、TLR9 リガンドである CpG-DNA が樹状細胞または直接 B 細胞に作用し、IgE の産生を抑制することが明らかとなった。これは TLR を介する自然免疫系の信号が獲得免疫系を制御していることを示しているだけでなく、TLR の信号を制御することがアレルギーの治療に有用であることも示唆している。

近年、TLR が外来の異物だけではなく炎症などによって遊離してくるヒアルロン酸などの自己の成分を認識することが示唆されている。TLR による自己抗原の認識に関しては、TLR のリガンドとなりうる病原体由来成分のコンタミを常に考慮しなければならないが、コンタミでは説明できないケースも報告されている。病原体の RNA や DNA を認識する TLR7 や TLR9 が自己の RNA や DNA を認識する可能性があること、さらにヒトの SLE のモデルマウスを用いた研究から、病的な IgG2a と IgG2b クラスの自己抗体の産生には、TLR9 の信号が重要であることが示されている。これらのことから核酸の認識に関わる TLR が自己の核酸成分の認識及び自己免疫疾患の病態に深く関与していることが示唆されている。

菌体膜構成成分を認識する TLR と自己免疫制御

RP105 (CD180) は TLR4 と同様に B 細胞において LPS の認識・応答に関わる分子である。さらには TLR2 と協調して細菌のリポペプチドの認識にも関わることから、TLR7/9 とは異なり、核酸ではなく細菌の菌体膜構成成分を認識する TLR ファミリー分子である。RP105 の細胞外部分には MD-2 の類似分子である MD-1 が会合している。RP105 が欠損したマウスでは、血清中の免疫グロブリン IgG3、IgG2a 値が低下していることから、我々は RP105 が抗体の産生に関与していると考え、自己抗体によって炎症が惹起される自己免疫疾患における関連を検討した。SLE モデルマウス (MRL/lpr-lpr マウス) に RP105 の欠損を導入すると、野生型マウスと比較して、腎臓の血管炎や死亡率に改善が得られた (図 1)。この結果から、RP105 の信号が生体内において血管炎の増悪や SLE の病態に関与していることが予想された。また核酸を認識する TLR だけでなく、細菌の膜構成成分を認識する TLR も自己の成分を認識する可能性があることを示唆している。

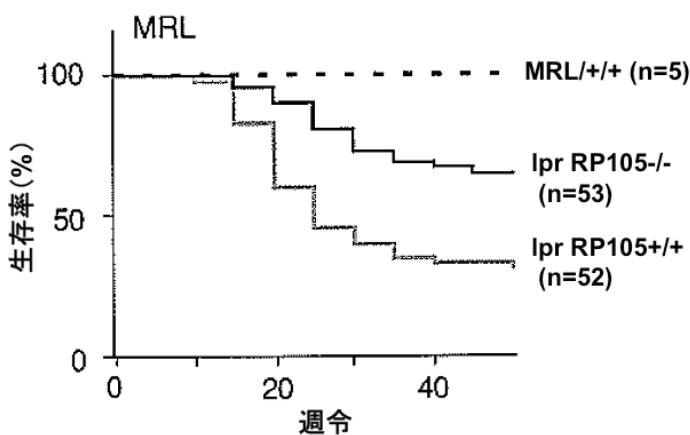


図1. RP105欠損SLEモデルマウスは死亡率が軽減する

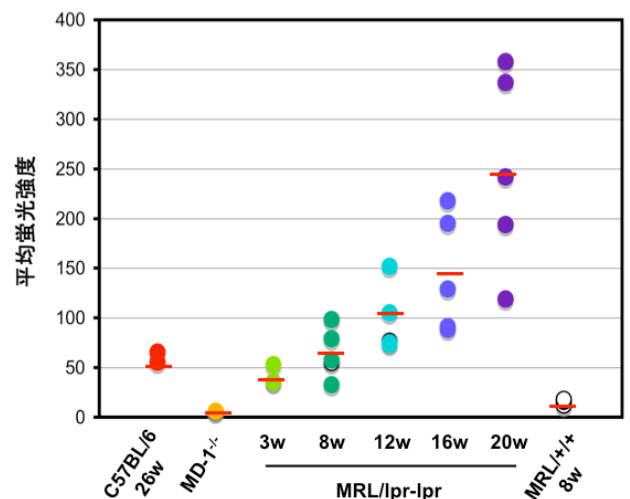


図2. SLEマウス血清におけるMD-1の上昇

また我々は RP105 会合分子である MD-1 が、正常マウス血清中に可溶性の状態が存在することを明らかにした。さらに SLE モデルマウスでは正常マウスと比較して血清 MD-1 の量が多く、マウスの加齢と共に増加することを見出した (図 2)。さらに加齢 SLE モデルマウスの各種臓器において MD-1 mRNA の上昇も認めた。これは可溶性 MD-1 が炎症・免疫異常症の病態に何らかの機能を持っていることを強く示しており、現在 MD-1 が欠損した SLE モデルマウスを作製中である。MD-2 と異なり、MD-1 には LPS は結合せず、そのリガンドは明らかではない。リガンドを明らかにすることで、疾患の病態における機能も解明されることも期待される。

おわりに

TLR による異物の認識機構は、種を越えて保存されている重要な感染防御機構である。一方で TLR は病原体を認識するだけに留まらず、炎症などによって生じた自己の成分をも認識し、その異常により自己免疫疾患の発症に繋がることも分かってきた。さらに TLR の異常と関節リウマチ、動脈硬化、肥満などとの関連も示唆されている。前述した TLR4 会合分子 MD-2 は飽和脂肪酸であるミリスチン酸とも結合しうることが示されている。このように、TLR と疾患との関わりは稀な疾患だけでなく、さらに広がりを見せている。TLR ファミリー分子や関連分子が炎症性疾患・免疫異常症の治療標的・活動性マーカーとなりうることを考えて、今後もさらに基礎的な研究データを蓄積し、創薬・医療に貢献していきたいと考えている。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、当寄附講座を支援して頂いている富山県、協和発酵工業（株）、富山県薬業連合会に所属される 11 社の企業の皆様（（株）池田模範堂、（株）廣貫堂、ダイト（株）、テイカ製薬（株）、東亜薬品（株）、日医工（株）、富士化学工業（株）、（株）富士薬品、明治薬品（株）、（株）陽進堂、リードケミカル（株））に感謝いたします。また御指導して頂きました高津聖志教授、共同研究者である東京大学医科学研究所、三宅健介教授にも感謝申し上げます。

参考文献

1. Nagai, Y., Shimazu, R., Ogata, H., et al. *Blood* 2002; 99: 1699.
2. Nagai, Y., Akashi, S., Nagafuku, et al. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 667.
3. Nagai, Y., Kobayashi, T., Motoi, Y., et al. *J. Immunol.* 2005; 174: 7043.
4. Kobayashi, T., Takahashi, K., Nagai Y., et al. *Int. Immunol.* 2008; 20: 881.

略 歴

長 井 良 憲 (ながい よしのり) 医学博士

E-mail: ynagai@med.u-toyama.ac.jp

現職：富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
免疫バイオ・創薬探索研究講座 客員准教授

学歴：

平成 7 年 3 月 佐賀医科大学医学部医学科 卒業
平成 10 年 4 月 佐賀医科大学大学院医学系研究科 博士課程 入学
(免疫血清学：木本雅夫教授)
平成 14 年 3 月 同上 修了

職歴：

平成 7 年 4 月 佐賀医科大学医学部附属病院 内科 研修医
平成 8 年 4 月 佐賀県立病院好生館 内科 研修医
平成 9 年 4 月 麻生飯塚病院 内科 専修医
平成 14 年 4 月 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 博士研究員
(東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 感染遺伝学分野 所属：
三宅健介教授)
平成 16 年 3 月 Oklahoma Medical Research Foundation,
Immunobiology and Cancer Research Program,
Associate Research Scientist (Paul W. Kincade 博士)
平成 17 年 7 月 同上 Senior Research Scientist に昇任
平成 18 年 3 月 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 免疫調節分野 助手
(高津聖志教授)
平成 19 年 4 月 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）客員准教授

所属学会：日本免疫学会、日本内科学会

研究分野：免疫学、TLR による病原体認識機構・炎症免疫の制御機構

受賞等：平成 14 年 佐賀医科大学大学院医学系研究科優秀論文賞（最優秀賞）

平成 14 年 国際エンドトキシン学会 Young Investigator's Award