

感染免疫概論：クリプトコックス症をモデルとして

¹ 東北大学 大学院医学系研究科 感染分子病態解析学分野

○川上 和義¹

感染症は原因微生物の病原性と宿主の免疫能との関係によって病態が規定され、そのバランスによって急性感染症、潜伏感染・内因性再燃、全身炎症反応症候群など様々な臨床経過を示す。これまでに微生物の病原性に関する研究が精力的に行われてきたが、一方で基礎免疫学の進歩とともに感染免疫学研究も長足の発展を遂げつつある。特に 1990 年代からの自然免疫研究の隆盛にともない、感染初期における微生物と免疫系との相互作用について分子レベルで詳細に解析出来るようになってきた。

感染成立過程の中で、微生物関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) の宿主細胞による認識機構が注目されており、PAMPs とパターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) との関係が徐々に明らかになっている。そのブレイクスルーとなったのは Toll-like receptors (TLRs) の発見であり、LPS と TLR4、ペプチドグリカンと TLR2、鞭毛タンパクと TLR5 など、微生物の侵入によって宿主反応の引き金が引かれるメカニズムが分子レベルで解明されてきた。さらには、細胞内における PAMPs の認識機構として NOD-like receptors、微生物由来の多糖に対する認識受容体として C-type lectin receptors (CLRs) などが見出され、感染症の発症病態における役割が盛んに研究されつつある。

これまでに我々は、主要な病原性真菌のひとつであるクリプトコックス感染における宿主免疫応答機構について解析を行ってきた。クリプトコックスはエイズに合併し重篤な髄膜脳炎を惹起する日和見病原真菌であり、その感染防御には細胞性免疫が中心的な役割を担い、Th1-Th2 バランスがその感染予後の決定に重大な影響を与えるものと考えられている。これまで、免疫系による本真菌の認識には TLR2 や TLR4 が重要な役割を果たすとの報告がなされているが、我々は真菌の DNA がエンドソーム内で TLR9 と相互作用することで樹状細胞を活性化し、その後の免疫応答、特に Th1-Th2 バランスの決定に深く関わることを明らかにしている。さらに、ある種の CLRs もこの経路に関わり、真菌の核酸と多糖による新たな免疫活性化機構の存在を示唆する結果も得られつつある。

今回の教育講演では、クリプトコックス症をモデルとして、感染症における自然免疫の活性化機構について自験データとともに、最近の話題について紹介することで、感染症の発症病態における病原微生物と宿主免疫系の相互作用に関する分子機構について解説する予定である。