第 85 回関西実験動物研究会 腸内フローラについて学ぶ

2. 腸内フローラと Toll-like receptor

竹田 潔 (九州大学生体防御医学研究所・発生工学分野)

自然免疫系が Toll-like receptor (TLR)ファミリーにより病原体の構成成分を特異的に認識することが明らかになった。TLR1-TLR11 までの各ファミリーメンバーが、それぞれ異なる病原体構成成分を認識する。さらに TLR による病原体の認識は、自然免疫系の活性化だけでなく、抗原特異的な獲得免疫系の誘導を促すことも明らかになった。TLR を介した細胞内シグナル伝達は、ファミリー間で保存された細胞質内の Toll/IL-1 receptor (TIR)ドメインから開始される。その下流でも TIR ドメインを有するアダプター群(MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM)が重要な役割を担っていることがノックアウトマウスの解析から明らかになった。MyD88 欠損マウスでは、全ての TLR 刺激による炎症性サイトカインの産生が認められず、MyD88 が全ての TLR を介した炎症性サイトカインの産生誘導に必須である。しかし、MyD88 欠損マウスでも TLR4 や TLR3 刺激では、転写因子 IRF-3 の活性化を通じて I 型 IFN、IFN 誘導性遺伝子の発現を誘導する。このように、TLR3 や TLR4 を介したシグナルでは、MyD88 非依存性のシグナル伝達経路が存在する。TRIF 欠損マウスでは、TLR4, TLR3 刺激による I 型 IFN、IFN 誘導性遺伝子の発現、IRF-3 の活性化が認められないことから、TRIF が TLR4, TLR3 を介した MyD88 非依存性のシグナルに必須であることが示された。さらに、TIRAP は TLR2, TLR4 を介した MyD88 依存性、TRAM は TLR4 を介した MyD88 非依存性/TRIF 依存性のシグナルにそれぞれ特異的に関与している。このように、TLR を介した自然免疫系の活性化機構が明らかになってきた。

そして TLR による自然免疫系の活性化が、実際に生体レベルで、感染防御はもちろん、種々の免疫応答に関与していることも明らかになりつつある。例えば、自然免疫系の異常活性化が、慢性炎症性腸疾患の発症につながることも、マウスモデルを用いた解析から示されている。マクロファージ、樹状細胞などの自然免疫系細胞の活性を抑制するサイトカイン IL-10 のシグナル伝達に必須の Stat3 を自然免疫系細胞特異的にノックアウトすると、自然免疫担当細胞からの TLR 刺激依存性の炎症性サイトカインの産生が過剰になる。さらにこの Stat3 変異マウスは、IL-10 ノックアウトマウスと同様の慢性大腸炎を発症した。このモデルマウスに、グラム陰性菌の細胞壁主要構成成分の LPS を認識する TLR4 の変異を導入すると、慢性大腸炎の発症が抑制された。これらの結果は、TLR を介した自然免疫系の活性化が、生体において慢性炎症の最初のトリガーとなりうることを示唆している。そのため、自然免疫系の細胞では、さまざまなメカニズムで TLR を介した炎症誘導が負に制御されている。本講演では、TLR を介した自然免疫系の活性化機構、および自然免疫系細胞の活性制御機構について議論し、自然免疫系の免疫応答における役割について紹介したい。