

特集 I 細胞死と炎症

細胞内分子がひき起こす
免疫反応*根岸 英雄**
石井 健****Key Words** : self-nucleic acid, pattern recognition receptor, type I IFN

はじめに

免疫応答を惹起するパターン認識受容体のリガンドとして、病原体に由来する pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) とともに、自己細胞に由来する damage-associated molecular patterns (DAMPs) が知られている。DAMPs は細胞内に含まれる自己成分でありながら、病原体成分の認識機構であるパターン認識受容体応答を活性化する性質を有する興味深い分子群であり、その性状は核酸や蛋白、低分子など多岐にわたるが、なかでも核酸は核酸認識受容体を介して強い免疫活性化作用を有することが知られている。核酸はネクロシスなどの細胞死によって受動的に細胞外に曝露されると考えられていたが、最近では能動的といえるさまざまな細胞死、すなわちネクロプトーシス (necroptosis)、パイロプトーシス (pyroptosis)、ネットーシス (NETosis) によって積極的に細胞内分子の放出が起こることがわかっており、特に neutrophil extracellular traps (NETs) 中には多量の DNA が放出されるほか、アポトーシス小胞やエクソソームといった細胞外小胞などさまざまな形態で核酸が放出されることが報告されており、炎症性疾患や自己免疫疾

患、がん、感染症、さらにはワクチンアジュバントの効果にも重要な役割を果たすことがわかっている。本稿では、さまざまな状況で免疫系を活性化する核酸とそれらが活性化する受容体応答について疾患ごとに解説する。

自己核酸を認識するパターン認識受容体

細胞から放出される核酸はそれぞれに対する特異的なパターン認識受容体を介して免疫応答を活性化する。核酸を認識するパターン認識受容体としては、エンドソーム内で核酸を認識する Toll 様受容体 (TLR) 3 (二本鎖 RNA 受容体)¹⁾、TLR7/8 (一本鎖 RNA 受容体)²⁾³⁾、TLR9 (非メチル化 CpG DNA 受容体)⁴⁾、および細胞質内の核酸を認識する RIG-I 様受容体 (RLR : 二本鎖 RNA 受容体)⁵⁾、cyclic GMP-AMP synthase (cGAS : 二本鎖 DNA 受容体)⁶⁾、absent in melanoma 2 (AIM2 : 二本鎖 DNA 受容体)⁷⁾ に分けられる (図 1)。これら核酸認識受容体は抗原提示細胞に高発現する受容体として発見されたが、免疫細胞以外の細胞も含めさまざまな細胞種に発現することが明らかとなっており、最近の報告では神経細胞に発現する TLR3 や T 細胞に発現する stimulator of interferon genes (STING) を介して I 型 interferon (IFN) の産生がひき起こされることもわかっている⁸⁾⁹⁾。インフラマソームに分類される AIM2 を除く上記の核酸認識受容体は、細胞内シグナルの下流で

* Immune response by intracellular self-molecules.

** Hideo NEGISHI, Ph.D. & Ken J ISHII, M.D., Ph.D.: 東京大学医科学研究所感染・免疫部門ワクチン科学分野 [〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1]; Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, JAPAN

細胞外自己核酸による応答

細胞内自己核酸による応答

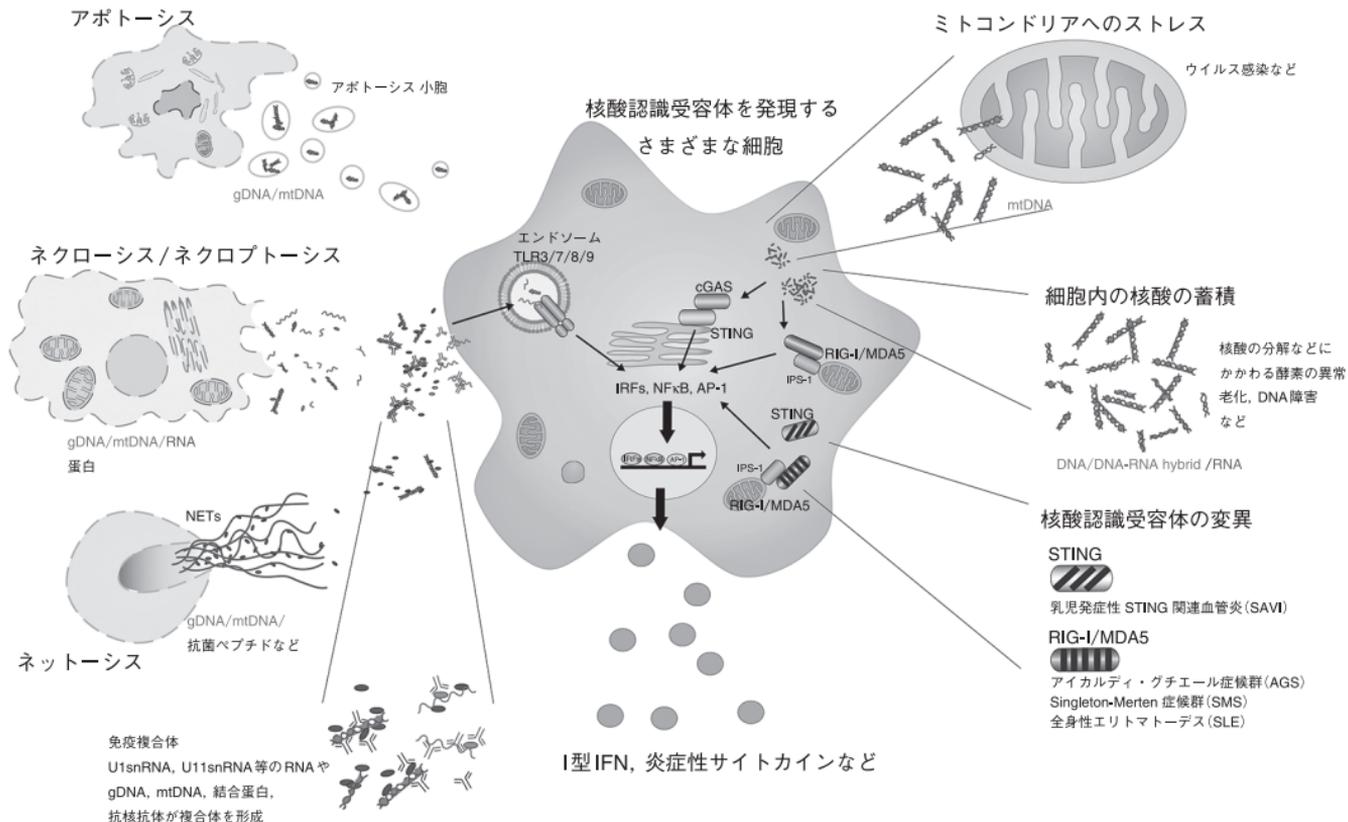


図1 自己核酸の由来と応答に関する概略図(本文参照)