

細菌由来NKT細胞認識糖脂質抗原の同定： 原発性胆汁性肝硬変の発症機序解明に繋がる研究



国立感染症研究所 生物活性物質部第三室 室長 金城 雄樹

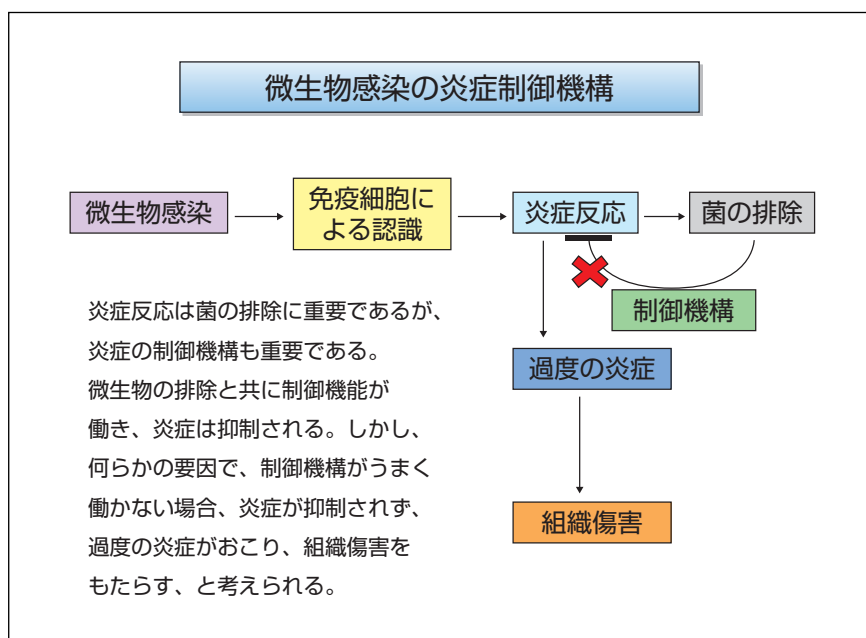
難病の多くは原因不明である。自己免疫疾患の発症に微生物感染が契機となることが示唆されているものの、詳細については明らかになっていない。私達は、自己免疫疾患と感染症の関与を明らかにすることを目的として、研究を行った。私達の身体を感染症から守っているのが免疫機構である。

免疫細胞は、生体内への微生物の侵入をいち早く感知し、侵入した微生物を排除するための免疫応答を開始する。その反応が炎症反応である。炎症反応は、微生物の排除に必要な応答であるが、炎症が持続すると、慢性炎症により私達の身体の組織の傷害がおこる。そのことを防ぐために、炎症反応を制御する仕組みが存在する。すなわち、微生物を排除するための炎症反応は、感染早期に速やかに誘導され、

微生物の排除と共に制御されることが必要である。

微生物の侵入を早期に感知して、炎症を誘導する機構が自然免疫応答である。その自然免疫応答に関与するリンパ球（白血球の一つ）の一つにNatural killer T (NKT) 細胞がある。NKT細胞は、細胞表面にT細胞受容体という、抗原（内因性または外来性の成分）を認識するセンサーのようなものを発現し、その受容体で糖脂質抗原を認識する。そのT細胞受容体が刺激されると、サイトカインと呼ばれる蛋白を産生し、他の免疫細胞を活性化する。そのような特徴から、微生物に対する免疫応答に関与することが知られている。しかし、これまでNKT細胞が微生物由来の糖脂質抗原を認識するかどうかが明らかになっていなかった。私達は、NKT細胞が認識する微生物由来の菌体成分を探索し、スフィンゴモナスという細菌由来の糖脂質がNKT細胞の認識抗原であることを明らかにした。NKT細胞は、その細菌糖脂質を認識するとサイトカインを産生し、他の免疫細胞を活性化して、炎症反応を誘導した。この結果、初めて、NKT細胞が細菌の糖脂質抗原を認識することが明らかになった。NKT細胞は細菌糖脂質を認識して、菌の排除に貢献することが示唆された。

スフィンゴモナスという細菌の仲間には、ヒトの腸に常在するものがある。腸に存在する細菌は何らかの要因により、身体の中に侵入することがあると考えられるが、スフィンゴモナス感染によるNKT細胞の活性化が、原発性胆汁性肝硬変の発症に関与することが示唆されている。NKT細胞は感染



したスフィンゴモナスを排除するために炎症反応をおこすと考えられるが、その炎症反応がうまく制御されないなどの理由により、原発性胆汁性肝硬変の発症につながった可能性が考えられる。本疾患の発症の詳細な機序の解明には、さらなる研究が必要である。

スフィンゴモナスと同様に、腸に存在し、時に重篤な感染症をおこす微生物にカンジダという真菌(カビ)がある。カンジダも何らかの要因により、私達の身体に侵入し、炎症反応を引き起こすことがある。私達は、カンジダ感染による炎症反応の誘導に関する解析も行った。カンジダの菌体表層はマンナンと呼ばれる多数の糖の複合体で覆われている。これまでに、マンナンの構造の変化と心血管炎の発症との関与が報告されているが、私達は、カンジダの菌体表層のマンナンの合成に関与する遺伝子の破壊株を作製し、その破壊株より精製したマンナンを用いて、免疫細胞の刺激について解析した。免疫細胞の中でも菌体成分の認識に重要な役割を担う樹状細胞と呼ばれる細胞を用いて、解析を行った。その結果、構造の一部を欠損したマンナンの場合、欠損していないマンナンと比較して、より強く樹状細胞を活性化し、炎症を引き起こすIL-6やTNFなどのサイトカイン(関節リウマチなどの炎症性疾患で増加する)の産生が増加することが分かった。このことより、カンジダの表層の糖の構造と炎症惹起性が関係することが明らかになり、そのことが難治性血管炎の発症と関係することが示唆された。

以上の結果より、原発性胆汁性肝硬変や難治性血管炎など、ある種の難病の発症と微生物感染の関与が示唆された。微生物の排除のためにおこる炎症反応がどのような機序で難病の発症につながるのか、明らかになっていない点が多い。今後も、難病の発症機序の解明に取り組みたいと考えている。その研究により得られた知見を活かして、将来新しい治療法の開発につながることを目指して、研究を続けたいと考えている。難病の発症機序の解明及び新たな治療法の開発には、多くの研究が必要である。本研究に対して貴重な援助をいただいた、公益財団法人 難病医学研究財団の関係者の方々に深く御礼を申し上げたい。