

自然免疫システムによる核酸認識メカニズムの解明

審良 静男博士

1953年1月27日生まれ(72歳)
大阪大学先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター
特任教授

ジージャン・チェン博士

1966年1月1日生まれ(60歳)
テキサス大学サウスウェスタン・メディカルセンター 教授

免疫システムの起動を担う「核酸認識」

私たちは古来から、ウイルスや細菌といった病原体による感染症と闘い、生き延びてきました。体内に侵入した病原体を“異物”と認識し、生体を防御する仕組みが「免疫システム」です。

免疫システムには、マクロファージや樹状細胞などが中心的に働く「自然免疫」と、T細胞とB細胞が中心的に働く「獲得免疫」があります(図1)。自然免疫細胞は、体内に侵入した病原体をいち早く感知して、サイトカイン類を産生するとともに、病原体由来の抗原を細胞表面に提示します。この両作用を受けて、獲得免疫細胞は病原体の特徴に見合うように活性化され、抗原特異的な抗体産生も誘導されます。抗体産生細胞は、メモリー細胞に分化すると体内に長期間存在するため、同じ病原体が再び侵入したときに迅速に抗体を産生して感染を未然に防ぎます。

この免疫応答の中で、病原体由来のDNAやRNAといった核酸が免疫系を活性化することは知られていましたが、核

酸がどのように認識され、それがどのように獲得免疫系の活性化につながるのかは免疫学における大きな謎でした。

自然免疫における核酸認識の基本原則の確立

自然免疫では、病原体を取り込んで分解する「食細胞」が中心的な役割を担います。食細胞はどのように病原体を見分けているのでしょうか。20世紀末、この謎を解く研究成果が次々と発表され、食細胞には病原体を感知する「センサー」が備わっていることが分かってきました(図2)。その代表が「Toll様受容体(TLR)」というタンパク質です。

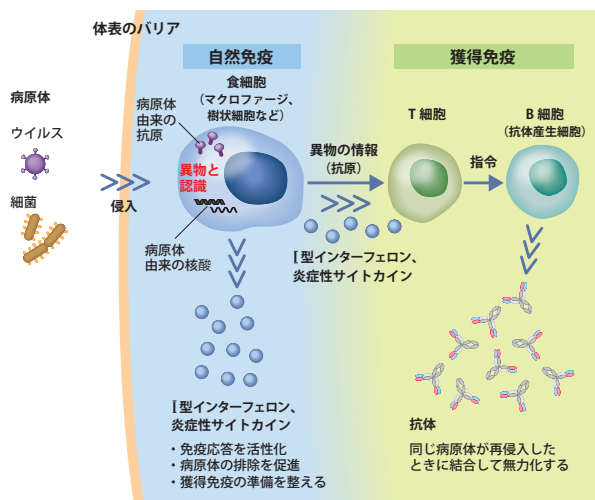
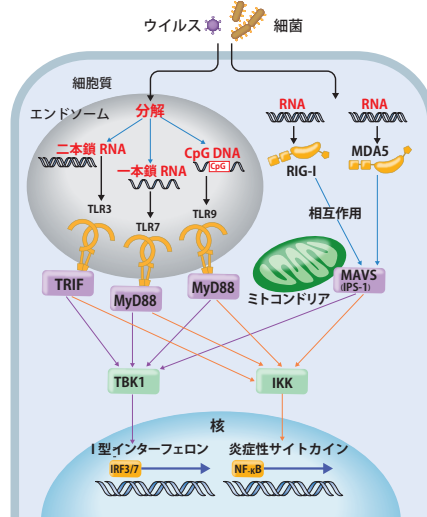


図1: 免疫システムの仕組み

自然免疫では、食細胞が病原体由来の核酸を異物として認識し、I型インターフェロンや炎症性サイトカインを放出する。これにより周囲の免疫応答が活性化され、異物の排除を促すとともに、獲得免疫が働き始めるための環境が整えられる。その結果、獲得免疫が誘導され、T細胞を介してB細胞が活性化されて、抗体が産生される。



図中のマーク	名称	働き
	センサー	ウイルスや細菌由来のDNAやRNAを認識
	アダプタータンパク質	センサーに結合し、受けた刺激情報を他の分子に伝達
	キナーゼ	基質をリン酸化してスイッチのオン・オフを行う酵素
	転写因子	サイトカインなど免疫関連遺伝子を発動する

図2: 自然免疫における核酸認識のセンサーとシグナル伝達

病原体が体内に侵入すると、食細胞がそれを取り込み、エンドソームや細胞質で病原体由来の核酸を感知する。エンドソーム膜上のToll様受容体(TLR)は、ウイルスの二本鎖RNA(TLR3)、一本鎖RNA(TLR7)、細菌DNAに特有の非メチル化CpG配列(TLR9)を認識し、細胞質ではRIG-IやMDA5がウイルスRNAを感知する。これらのセンサーは、アダプタータンパク質やキナーゼを介して転写因子を活性化し、その結果、I型インターフェロンや炎症性サイトカインが産生される。

2000年、審良博士はTLR9が細菌のDNAを、2002年にはTLR7がウイルスのRNAを認識することを明らかにしました。さらに、その下流で働くアダプタータンパク質やキナーゼ、転写因子などの分子も同定し、TLRシグナルの全体像を解明しました。これらの発見により、自然免疫は病原体由来の核酸を直接識別し、それを引き金に免疫応答を起動するという基本原理が初めて示されたのです。

また、細胞質でウイルスRNAを感知する「RIG-I」や「MDA5」の役割とその下流で働く分子も、遺伝子改変マウスを作製して解明しました。細胞質では病原体由来のDNAをTLRとは異なるセンサーが感知し、免疫応答を誘導することを見だし、後にチェン博士らによって発展・確立されるDNA応答システムの研究基盤を築きました（後述）。

こうした一連の発見は、免疫システムが関係する病気の理解を大きく進めました。また、核酸が自然免疫を起動する仕組みの解明は、核酸を利用したアジュバント（ワクチンの免疫反応を高める補助成分）の開発や、COVID-19パンデミックの際に開発が進んだmRNAワクチンの分子基盤を提供しました。

細胞質のDNAを感知する「cGAS-STING経路」

審良博士の研究によって、自然免疫における核酸認識の基本原則が確立されました。しかし、その枠組みの中で、細胞質の病原体由来DNAを感知するセンサーだけは、なお解明されていませんでした。この未解決の課題に明確な答えを示し、自然免疫研究を次の段階へと押し進めたのがチェン博士です。

2013年、チェン博士は、細胞質のDNAを感知するセンサータンパク質「cGAS」を突き止めました（図3）。さらに、cGASがDNAを感知すると「cGAMP」が産生され、それが「STING」と呼ばれるタンパク質を介して免疫応答を引き起こす「cGAS-STING経路」を明らかにしました。つまり、この経路がDNAウイルス感染に対する重要な防御機構だったのです。

cGAS-STING経路は、ほかに、がん細胞で生じるDNAの異常を感知して免疫応答を引き起こす役割も担っています。現在では、この経路を小分子で人為的に活性化できるようになり、

この経路を標的としたがん免疫療法が活発に検討されています。

その後、細菌でもファージの感染を認識するときに、cGASに似たDNA認識システムが働いていることが明らかになりました。核酸を感知して免疫応答を起動するという仕組みは、進化の過程で広く保存されてきた普遍的な防御戦略だったのです。

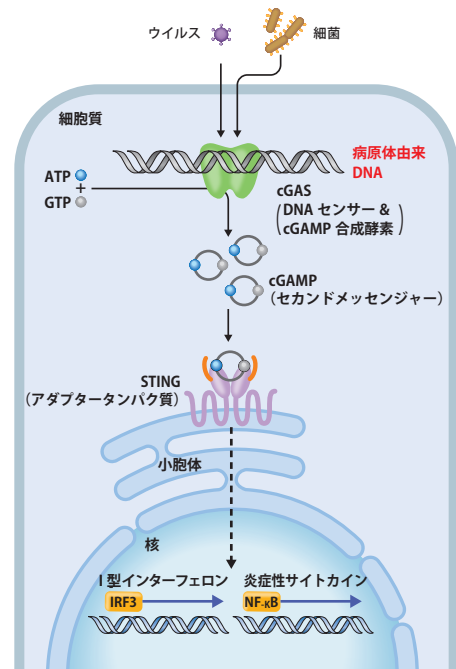


図3：cGAS-STING経路
病原体由来のDNAが細胞質に存在すると、cGASがこれを感じてセカンドメッセンジャーであるcGAMPを産生する。cGAMPはSTINGに結合して活性化し、その結果、I型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生が誘導される。

核酸認識の解明と医療への貢献

このように、審良静男博士とジージャン・チェン博士の研究は相補的に進展し、自然免疫における核酸認識のメカニズムを明らかにしてきました（図4）。これにより、自然免疫の全体像が一変するとともに、感染症や免疫の理解が大きく前進し、ワクチン研究にも新たな道が開かれてきました。

こうした成果は、私たちの健康や福祉に直接寄与するものであり、すでにワクチン開発など実際の医療に生かされています。さらに今後は、自己免疫疾患やがん治療の分野での革新的な応用につながることを期待されています。

	審良静男博士の業績	ジージャン・チェン博士の業績
2000	細菌DNAを認識するTLR9を同定	
2002	RNA様化合物（イミダゾキノリン化合物）がTLR7を介して免疫活性化を誘導することを発見	
2005	細胞質ウイルス応答におけるRIG-I・MDA5の下流のMAVS（IPS-1）を同定	細胞質ウイルス応答におけるRIG-I・MDA5の下流のMAVS（IPS-1）を同定
2006	細胞質のRIG-IとMDA5が異なるウイルスRNAを認識することを証明	
2013		細胞質DNAを認識するcGASの発見と、cGAS-STING経路の解明

図4：核酸認識メカニズムの解明における両博士の主な業績