

第16回 学位論文が残した宿題



第5回で学位論文からIL-18が転がり出たこと、そして、第13回でIL-18が免疫学の常識を覆したことをお話しました。その後、IL-18研究がいろいろな研究領域で進み、そろそろ大詰めを迎えるかなと思われたころ、私は学位論文でやり残した宿題に取り掛かり始めました。

一つは*P. acnes*死菌を前もって注射しておくこと、LPSに対する感受性が著しく亢進しますが、このメカニズムの解明です。

二つ目は、*P. acnes*死菌を静注されたマウスの肝臓には多数のマクロファージの集簇を特徴とする肉芽腫が大量に観られます。この肉芽腫形成のメカニズムの究明です。

今回は、第13回に続いて、免疫学のお話です。漢字だらけですみません。

IL-18研究が世界の潮流になり始めた頃、奇しくも、病原体の構造パターンに反応して、病原体の速やかな排除に関わる自然免疫受容体が次々と発見されました。参考までに、2011年のノーベル賞医学生理学賞の対象となった分野です。ここで、免疫を極かいつまんで紹介します。

ヒトの免疫系は、自然免疫系と獲得免疫系から出来ています。いずれの系に属する免疫細胞も、血管やリンパ管を介して移動するか、あるいは組織間隙をぬって移動することで仕事をします。自然免疫系は、病原体の感染部位で病原体を迅速に殺傷する上での立役者です。

たとえば好中球やNK細胞などの自然免疫細胞は、多種多様な自然免疫受容体を発現しており、これらの受容体を使って、病原体が持つ特有の構造パターンを感知します。



自然免疫受容体が病原体を認識すると、
自然免疫細胞は活性化して、
他の自然免疫細胞を大量に動員したり、
それらの細胞を活性化したりして感染局所に炎症を引き起こします。
こうした炎症応答の働きで
感染局所の病原体は速やかに排除されます。

一方の獲得免疫系は、じっくりと時間をかけて、
病原体が持つ様々な抗原をピンポイントで精緻に認識することで、
最終的に病原体を排除します。
病原体を認識して活性化した獲得免疫細胞は
病原体が排除されると、消滅します。
ただし、その一部は記憶細胞として長期間生存し、
再び同じ病原体の感染を受けた際には速やかに活性化して、
再感染を防御します。

獲得免疫系はBリンパ球やTリンパ球からなります。
これらのリンパ球は、成熟する過程で、
異物を認識する抗原受容体の構造を
遺伝子レベルでアトランダムに再構築し、
自分に都合のいいリンパ球だけが生き残り、
成熟リンパ球になります。

その結果、Tリンパ球の場合、
一つ一つのリンパ球はそれぞれ千差万別の病原体の
特定のタンパク質抗原をペプチドレベルで識別します。
抗原に遭遇すると、この抗原に対応した抗原受容体を発現する
Tリンパ球だけが活性化します。
抗原受容体でこの抗原を認識できない
他のリンパ球は、活性化しません。

Bリンパ球の場合は、タンパク質だけではなく
糖や脂質といった分子を抗原として認識します。
いずれのリンパ球も、自然免疫細胞とは異なり、
抗原を認識するだけでは、感染防御に参戦できません。
抗原刺激を受けると、まず、対応する抗原受容体を発現する
リンパ球は爆発的に増殖します。

と同時に、「狙撃兵」とか「司令官」とか、
「抗体産生屋」といった病原体の排除に関わる実行隊員になります。
その結果、はじめて、感染防御応答に参加できるようになります。

一人前の「仕事人」になるには
「日」あるいは「週」単位の時間が必要です。
例えば、COVID-19ワクチンを思い浮かべてください。
ワクチンを打って2週間以上たたないと
新型コロナウイルスを防御できないと聞かれたかと思います。

この2週間以上という時間は、
特定のリンパ球が大量に分裂して、
特定の実行細胞に分化するのに要する時間です。
その結果、新型コロナウイルスに対する中和抗体産生細胞や、
新型コロナウイルスに感染した細胞を殺すキラー細胞などになります。
いざ新型コロナウイルスに感染すると、
事前のワクチン接種で出来上がった記憶細胞が
速やかに活性化して、ウイルスを排除し、重症化を防ぎます。

はなしを *P. acnes* 死菌とLPSによる劇症肝炎に戻します。
その前に、Th1細胞についておさらいをします。

Th1細胞は、ある種のTリンパ球が、
炎症優位な環境で抗原刺激を受けて増殖・分化した実行部隊の細胞です。
当時、*P. acnes* 死菌投与によるLPS感受性亢進については
次のようなシナリオが提唱されていました。

P. acnes に特異的なTリンパ球が、
P. acnes 死菌に応答してTh1細胞に分化することで、
LPS感受性が亢進すると。

ほんまかな？

と、いうことで、
獲得免疫系細胞（Tリンパ球とBリンパ球）の無い遺伝子組換えマウスに
P. acnes 死菌、次いでLPSを投与しました。
提唱されていたシナリオを裏切るように、
獲得免疫系が無いマウスでも野生型マウスと遜色なく
劇症肝炎に陥ることが分かりました。

このように、この劇症肝炎は自然免疫系の暴走だけで
起こることが分かりました。
さらに、事前に自然免疫系の細胞である
マクロファージを薬を投与して除去しておくだけで、
P. acnes/LPS劇症肝炎を免れることが分かりました。



しかも、*P. acnes*死菌の注射で引き起こされる肝臓での肉芽腫形成も、マクロファージを除去したマウスでは観察されませんでした。

こうして、*P. acnes*によるLPSの感受性亢進や肝肉芽腫形成の両者には、マクロファージが重要な役割を果たすことが分かりました。

さらに、これらの現象に関わる自然免疫受容体の種類、その活性化経路、そして、その下流の責任サイトカインを、それぞれの遺伝子改変マウスを用いて特定しました。この解明には、私たちだけではなく、世界中の複数の研究グループが参加し、多数の論文が公刊されました。こうして念願の宿題の提出となりました。学位論文提出から四半世紀以上経ってのことでした。

サイエンスは、多くの研究者が正確な手続きを踏んで地道に見出だした、こまごまとした研究成果の積み重ねを土台として進展します。

「しょうもない内容やし……..」と、根拠もなく卑下している研究成果も、論文として公刊するだけで、たとえ自身で手を加える余裕が今はなくても、他の研究者の目に留まることで、研究領域を超えて大きく育つかも知れません。そうなれば、研究者冥利に尽きます。

もっとも、しばらく経つと、手をかけて育てた研究成果を足場に、後輩たちが研究をドンドン積み上げ、そして、去って行きます。これがサイエンスの醍醐味なんだよなあ。

な——んちゃって♪♪

