

特別講演

細菌（とくに細胞内寄生菌）感染に対する 宿主の応答機構

光山 正雄

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学

細菌感染において唯一感染菌を殺菌する宿主機構は食細胞である。好中球やマクロファージはその特有な異物貪食機構と細胞内殺菌機構によって組織へ侵入した細菌を殺菌除去するが、一部の細胞内寄生菌は貪食されても細胞内殺菌を回避する機構を有し、細胞内増殖して感染を遷延慢性化することができる。結核菌やリステリアはその代表的なもので、この種の細菌は、貪食されても食胞とリソソームの融合を阻害することや、食胞膜を障害し細胞質へ脱出することによって、細胞内殺菌を免れ増殖することができる。

このような感染菌に対して最も有効な生体防御はT細胞依存的な獲得免疫で、Th1細胞やCTLが産生するサイトカイン、特に γ インターフェロン（IFN- γ ）はマクロファージを活性化し、NOの産生など細胞内殺菌能を著明に亢進させ、エスケープする菌をも殺菌除去することができる。

これらの細菌が宿主食細胞の殺菌を回避する病原因子を詳しく解析すると、獲得免疫の誘導には菌側の病原因子の存在が不可欠な作用をしていることが分かる。細胞内寄生菌の抗原成分だけによる免疫では獲得免疫の成立がうまく進行しないことは昔から知られてきたが、我々の研究により、病原因子に対する宿主サイトカイン応答、とくにIL-12やIL-18などのIFN- γ 誘導活性の高いサイトカイン発現が病原因子によって誘導され、さらに食胞から細胞質へエスケープした菌が細胞質で産生する病原因子蛋白によるcaspase-1活性化が必須の役割を果たすことが明らかとなってきた。

近年、Toll-like receptorによる微生物リガンドの巧妙な認識とNF- κ B活性化に至る pathway が解明され、微生物に対する自然免疫応答の機構の理解が深まってきたが、マクロファージ内で殺菌をエスケープする細胞内寄生菌に対して何故特にTh1依存的獲得免疫が誘導されるのかが、この研究によってかなり説明できるようになったと思われる。

本セミナーでは、食細胞の基本的殺菌機構、細胞内寄生菌のエスケープ戦略を概説した上で、我々の上記の研究成果の一部を示し、感染における寄生体側戦略に対して宿主がどのような分子機構で対処しようとするかの全体像を描いてみたい。

(関連研究論文)

Uchiyama R et al. *Infect. Immun.* 75 : 2894-2902, 2007.

Nomura T et al. *Microbiology* 153 : 2250-2258, 2007.

Hara H et al. *Infect. Immun.* 75 : 3791-3801, 2007.

Kaku T et al. *FEMS Microbiol. Lett.* 274 : 189-195, 2007.

Shoma S et al. *Infect. Immun.* 76 : 1547-1557, 2008.

Hara H et al. *J. Immunol.* 180 : 7859-7868, 2008.