

教育講座

免疫学の新世界：粘膜での防御と共生

清野 宏

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 炎症免疫学分野 教授
 (〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1)

【緒言】

病原細菌・ウイルスなどの侵入・経路であり恒常的に外来ストレスの刺激を受け続けている腸管などの表面を覆う粘膜に存在する免疫システムの解明は、1970年代からはじまり粘膜免疫学という新潮流を生み出した。粘膜免疫システムは生体内外環境の接点として共生微生物、病原微生物、食物抗原などを含む多種多様な異種抗原の識別を介して、生体の生命維持に必要な抗原(例、共生細菌、食物抗原)に対しては消

極的免疫誘導機構を作動し、寛容・無視・不応答などの免疫学的恒常性の確立とその維持をはかっている(図1)。一方、生体にとって不利益な病原微生物に対しては分泌型IgA抗体や細胞性免疫などの積極的免疫応答を誘導してその侵入阻止や排除を試みる(図1)。このように相反する免疫応答を巧みに誘導制御する場として、全ての免疫担当細胞が配備されている粘膜関連リンパ組織(MALT)が腸管や呼吸器粘膜に存在しており、MALTを介した粘膜免疫誘導制御

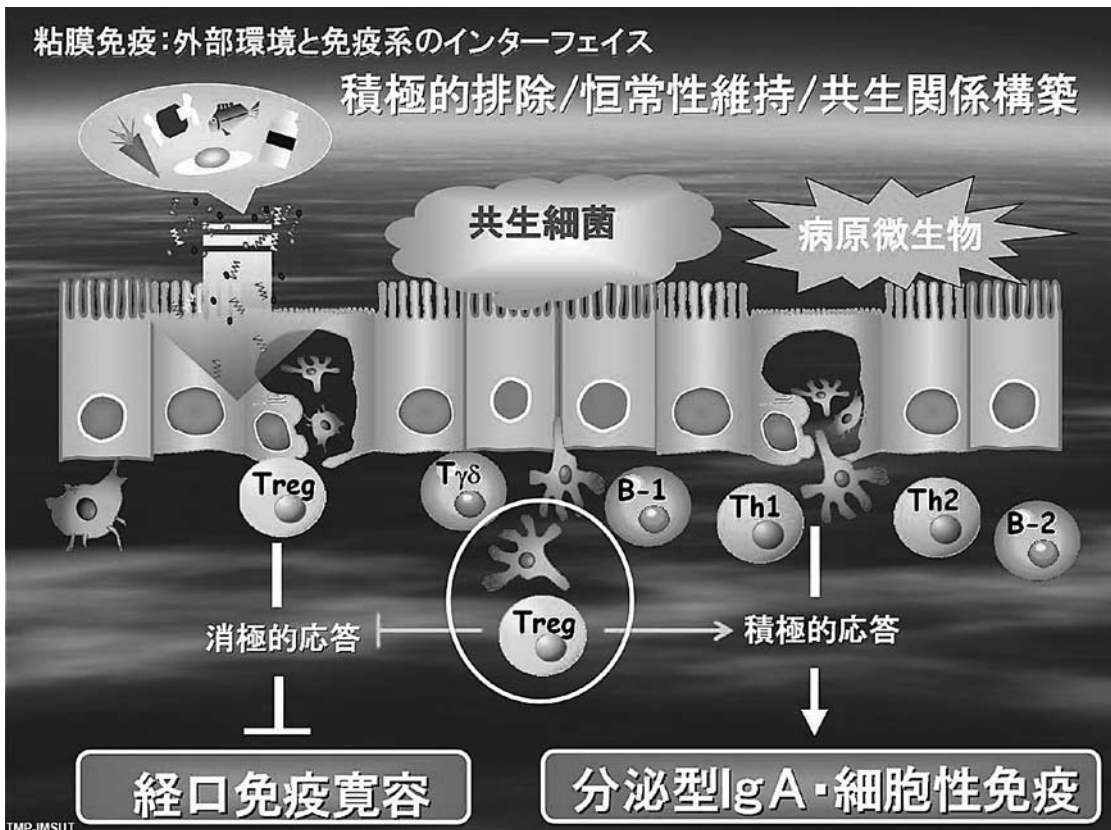


図1

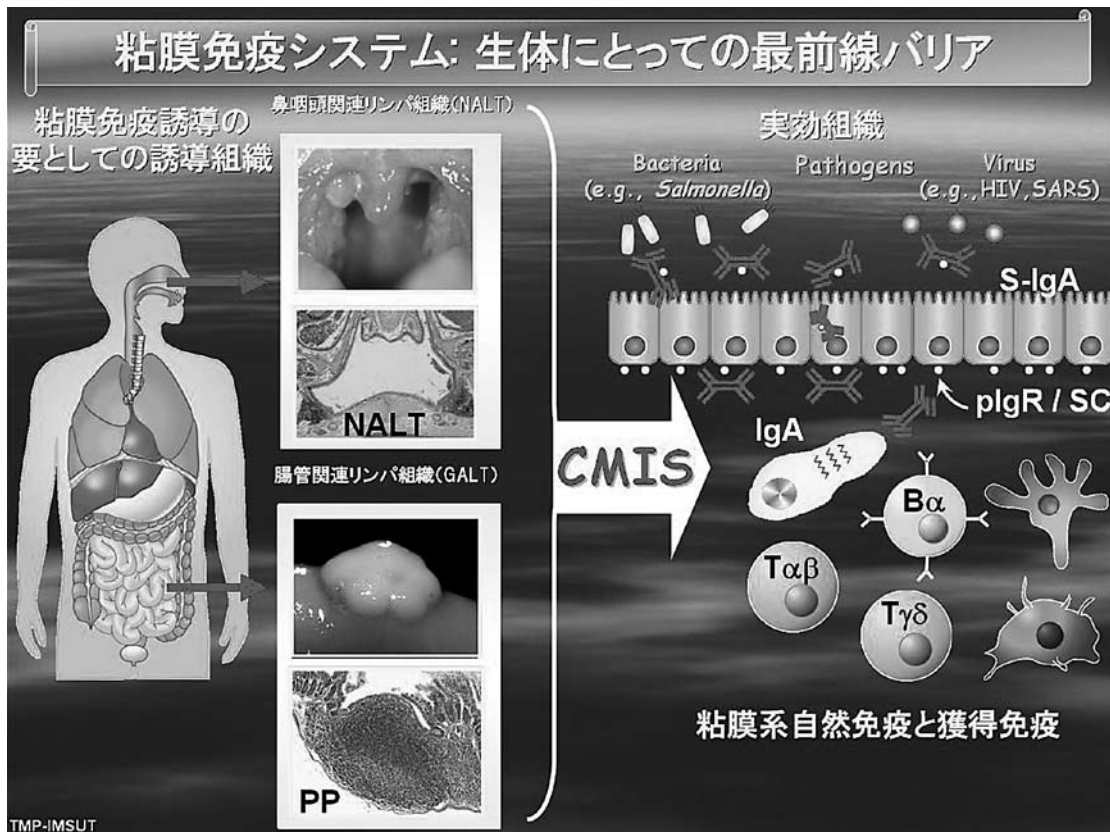






図2

植物を使った「経口ワクチン」の開発へ

異分野の融合が
新コンセプトと技術を
生み出す！

医学

農学

遺伝子工学

なぜコメなのか？

- ユニークで効果的なタンパク貯蔵機構 (PB-1/PB-2)
- 常温保存性と安定性
- 遺伝子全長配列の解明
- 異種抗原遺伝子発現システムの確立

TMP-IMSUT Proc. Natl. Acad. Sci. 104: 10986-10991, 2007

図3

ネットワークの分子・細胞レベルでの解明が活発に進んでいる(図2)。その解明は粘膜免疫を介した感染症制圧への新しいアプローチとして注目され、その応用性を支持する理論的・技術基盤の確立も進んでいる。

【腸内フローラと粘膜免疫】

恒常性形成と維持の為の腸内細菌と宿主側粘膜免疫システム間における相互作用機構に関しては、腸内細菌のほとんどが難培養性細菌であり、これまでの培養法を基盤とした細菌学的手法のみでは実態の解明と把握が不可能だったことから、その解明に限界があった。しかし近年、16S rRNA遺伝子クローンライブラリー法をはじめとする非常に優れた分子生物学的解析手法が確立され、高精度で難培養性細菌も含めた腸内細菌プロファイルを検出・精査することが可能となった。そこで我々は、16S rRNA法を用いて、粘膜免疫誘導制御の要と言われる

パイエル板内外における細菌プロファイルの精査を行ったところ、通常飼育マウス(SPF)のパイエル板内には日和見細菌群が最優勢に存在していることが示唆される興味ある結果が得られている。この結果は粘膜免疫システムによる宿主組織内共生という新概念にも結びつく可能性を秘めている。

【粘膜ワクチン開発へ向けて】

1980年代前半に発明されたアグロバクテリウム法に代表される植物への汎用性の高い外来遺伝子導入技術を駆使しての多種多様な植物を対象とした形質転換技術及び異種タンパク質の発現技術等の研究が進展してきた。そして、粘膜免疫学と植物工学という異なる科学と技術体系の融合は、食用植物中にワクチン抗原を発現させ、これを経口投与して粘膜免疫システムを作動させる、いわゆる「食べるワクチン」という概念を生み、1990年代後半以降、その具現

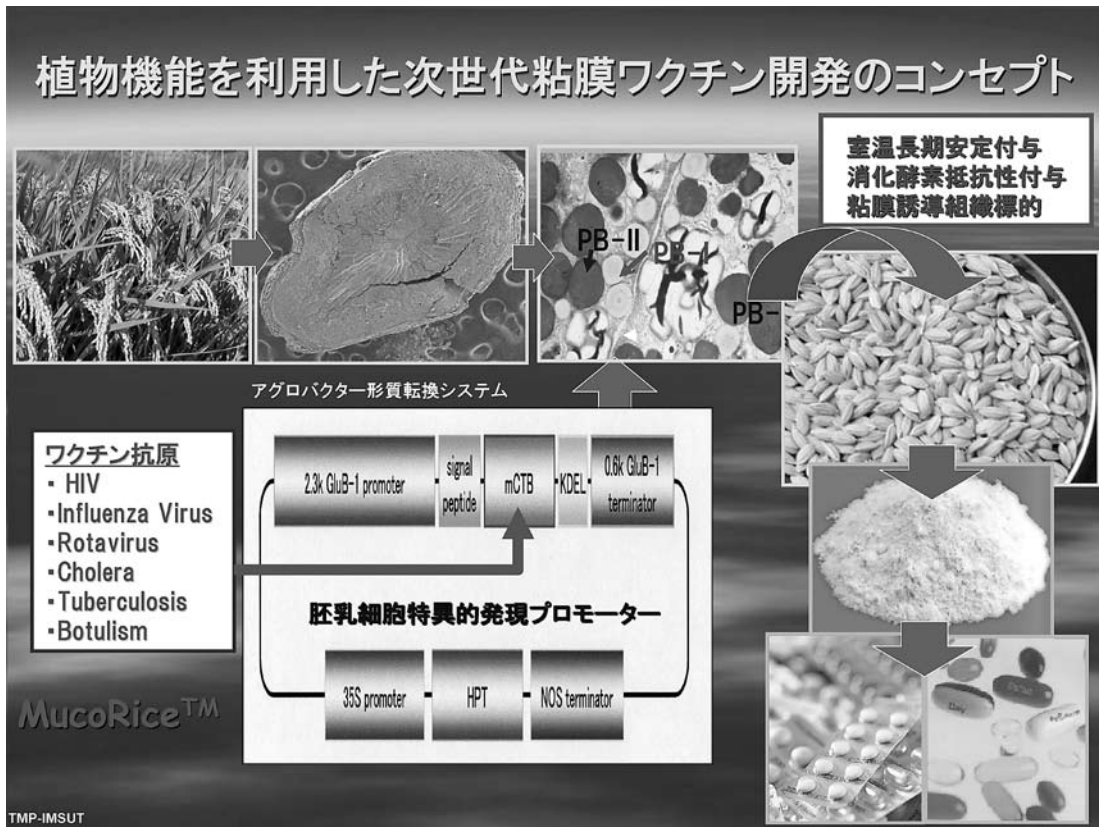


図4

化に向けた研究が精力的に進められてきた(図3)。

ワクチン発現食用植物を食べて感染症をコントロールする概念は魅力のある話ではあるが、現実的にはワクチンが医薬製剤であることを考慮すると、その視点から原点に戻り、ワクチン発現遺伝子改変植物を「食べる」ではなく真の意味での医療用「経口医薬品・経口ワクチン」として実用化を踏まえた開発研究を進める必要がある。その視点に立ち我々は「コールドチェーン・注射器・注射針不要・自己投与型ワクチン」としてのコメ遺伝子改変システムを応用した「体に優しい、環境に優しい次世代ワクチン」としての「コメ型経口ワクチン、MucoRice™」の開発を進めている(図4)。

[参考文献]

1. Kunisawa, J., Nochi, T. and Kiyono, H. 2008. Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. *Trends Immunol.* 29:505-513.
2. Takahashi, T., Nochi, T., Yuki, Y. and Kiyono, H. 2009. New horizon of mucosal immunity and vaccine. *Current Opinion in Immunology.* 21:352-358.
3. Fujihashi, K. and Kiyono, H. 2009. Mucosal immunosenescence : New developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.* 30:334-43.
4. Mestecky, J., Nguyen, H., Czerkinsky, C., and Kiyono, H. 2008. Oral immunization: an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 24:713-719.
5. Yuki, Y., and Kiyono, H. 2009. Mucosal vaccines: novel advances in technology and delivery. *Exper Rev. Vaccine* 8: 1083-1097.
6. Nochi, T., Yuki, Y., Matsumura, A., Mejima, M., Terahara, K., Kim, D. Y., Fukuyama, S., Iwatsuki-Horimoto, K., Kawaoka, Y., Igarashi, O. and Kiyono, H. 2007. A novel M-cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine induces effectively antigen-specific immune responses. *J. Exp. Med.* 204 : 2789-2796.
7. Nochi, T., Takagi, H., Yuki, Y., Yang, L., Matsumura, T., Mejima, M., Nakanishi, U., Matsumura, A., Uozumi, A., Hiroi, T., Morita, S., Tanaka, K., Takaiwa, F. and Kiyono H. 2007. Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 : 10986-10991.

New World in Immunology: Role of Mucosal Immunity in Protection and Symbiosis.

Hiroshi Kiyono

Division of Mucosal Immunology, Department of Microbiology and Immunology,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
(4-6-1 Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan)