

2013 医工連携

免疫の新しい考え方

磯部健一

Immunology & Diseases

Ken-ichi Isobe

Nagoya University
School of Medicine

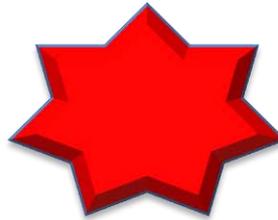
はじめに

- 免疫という用語は一度かかった感染症に二度とかからないあるいは二度目は軽くすむ体のメカニズムと一般に考えられています。それはジェンナーが種痘を発見したことに始まるとされています。
- しかし、その後の細胞レベル、分子レベルの進歩により、免疫の概念をもっと広くとらえ、私たちの体を外敵から守るのみならず、場合によっては病気を発症させるメカニズムに最も強く関与する細胞群の働きを意味するものと考えることができるようになりました。この、一連の講義では、微生物をはじめとする侵入者と戦い生体を防御する細胞群が、繰り返される微生物の侵入によって、その戦いの場で組織が破壊し、慢性感染症から組織不全を引き起こすことを解説します。
- それと同時に、免疫系細胞群が外部からの損傷刺激で破壊された組織細胞の成分と反応すること、さらに、無生物であるシリカ、アスベストといった微細物質、体で産生される活性酸素によって酸化された生体分子、老化によって産生され、凝集しやすいアミロイドといった異物に反応し、それを微生物排除と同じメカニズムで排除することを明らかにします。しかし、これらの物質が持続して産生されると、免疫系細胞が排除しようと戦い傷つけた組織の修復と破壊がくりかえされ、やがて組織幹細胞が枯渇して、組織不全となります。このメカニズムも微生物の持続感染と同じであることを解説します。

細菌、ウイルス、真菌、寄生虫

組織傷害物質、傷害細胞から
出る分子、凝集する分子

Fight



炎症
Inflammation

免疫細胞； 好中球、マクロファージ、樹状細胞

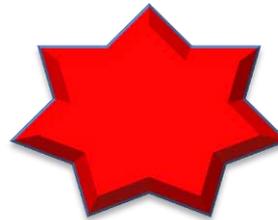
病原体 = 微生物
microbes

DAMPs (damage-associated
molecular patterns (DAMPs)).

細菌、ウイルス、真菌、寄生虫

組織傷害物質、傷害細胞から
出る分子、凝集する分子

Fight

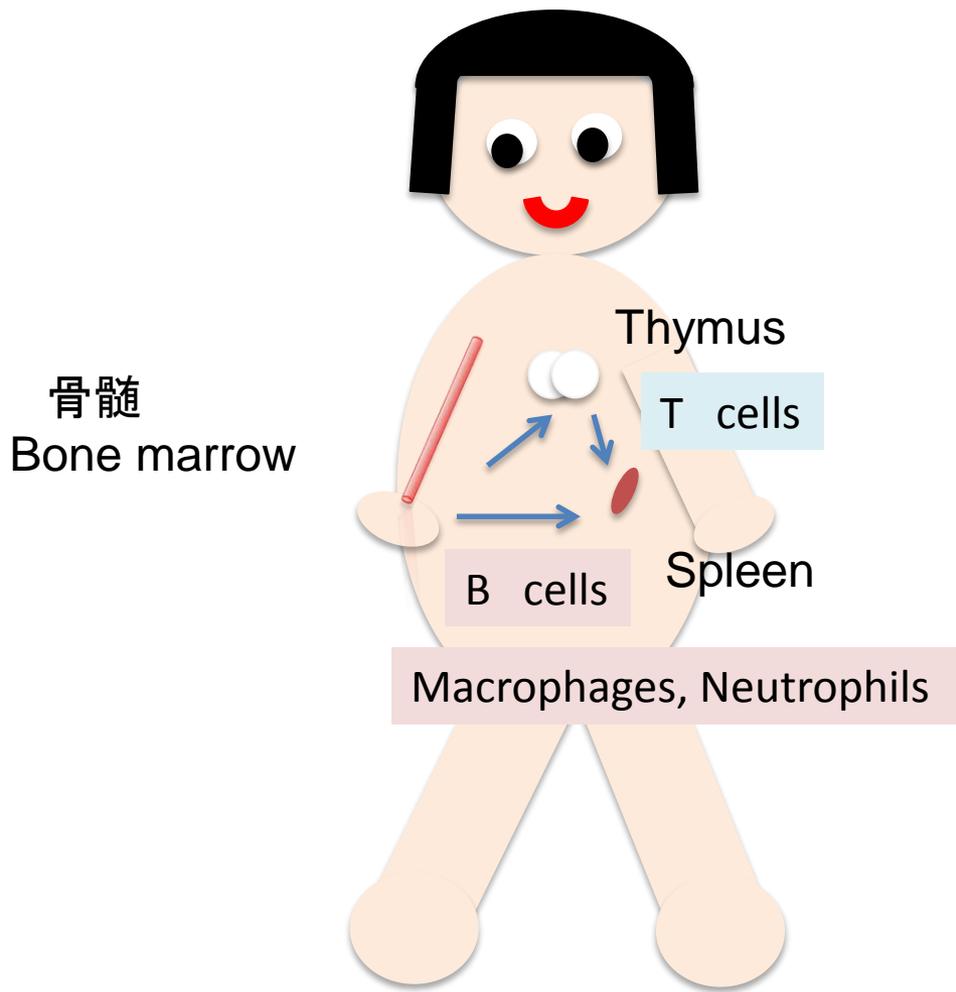


炎症
Inflammation

免疫細胞； 好中球、マクロファージ、樹状細胞

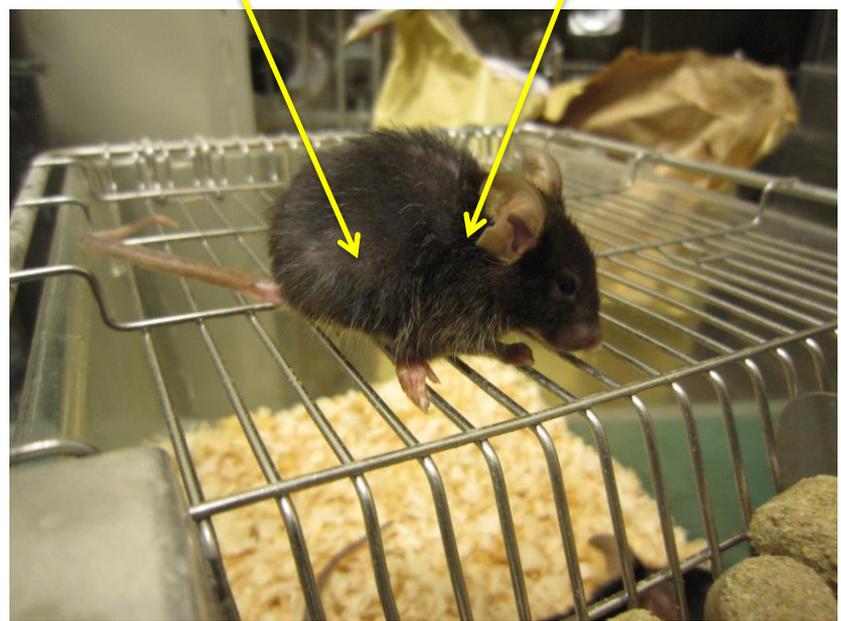
免疫細胞の起源

- すべての免疫系細胞immune cells は骨髄 bone marrow (BM)の造血幹細胞 Hematopoietic stem cells (HSC)から発生する。
- T細胞のみ骨髄から胸腺 thymusに入り、そこで分化して、ナイーブT細胞として血中に出て行く。
- B細胞は骨髄で分化し、血中に出て行く。
- T細胞、B細胞は2次リンパ節 lymph nodesと呼ばれる、体中に分布するリンパ節、あるいは脾臓 spleenで更なる成熟をする。
- ミエロ系と呼ばれる好中球neutrophils、単球monocytesは骨髄で分化し、血中に出ていく。



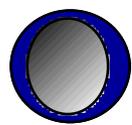
Spleen
脾臟

Thymus
胸腺



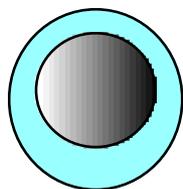
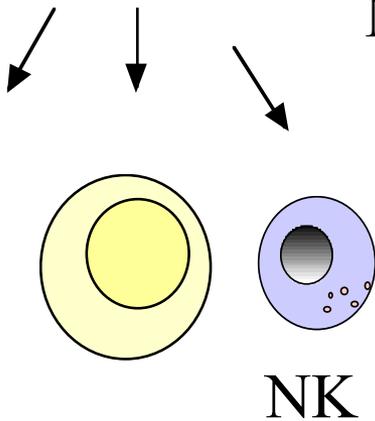
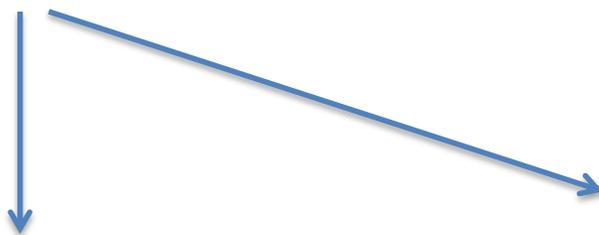
主な免疫系細胞

- 次のスライドに本講義で使用する主として免疫系細胞の図を造血幹細胞からの分化図としてあげます。今後、記述をできるだけ英語にしようと思しますので、英語名で記憶してください。
- HSCからリンパ系とミエロイド系に分化し、それぞれ、common lymphoid progenitor (CLP), あるいはcommon myeloid progenitor (CMP) と呼びます。



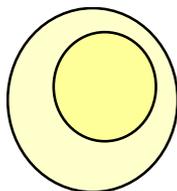
造血幹細胞

HSC



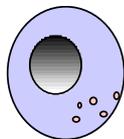
T

T細胞



B

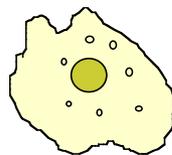
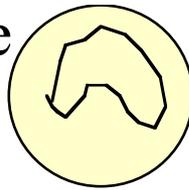
B細胞



NK

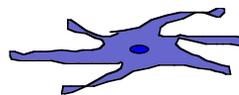
Monocyte

単球



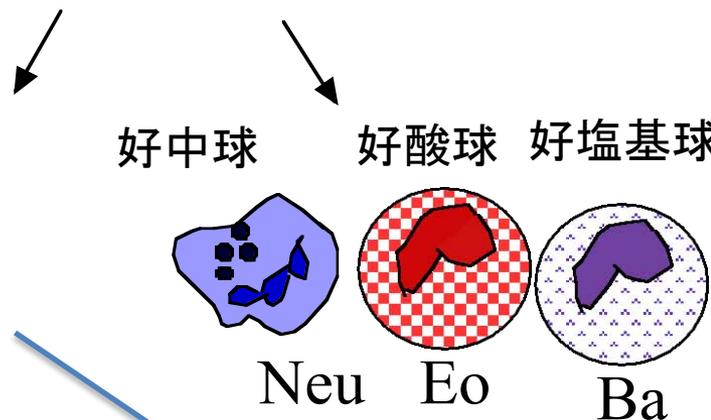
Macrophage

マクロファージ



DC

樹状細胞



好中球



Neu

好酸球

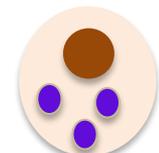
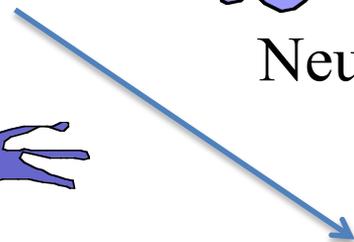


Eo

好塩基球

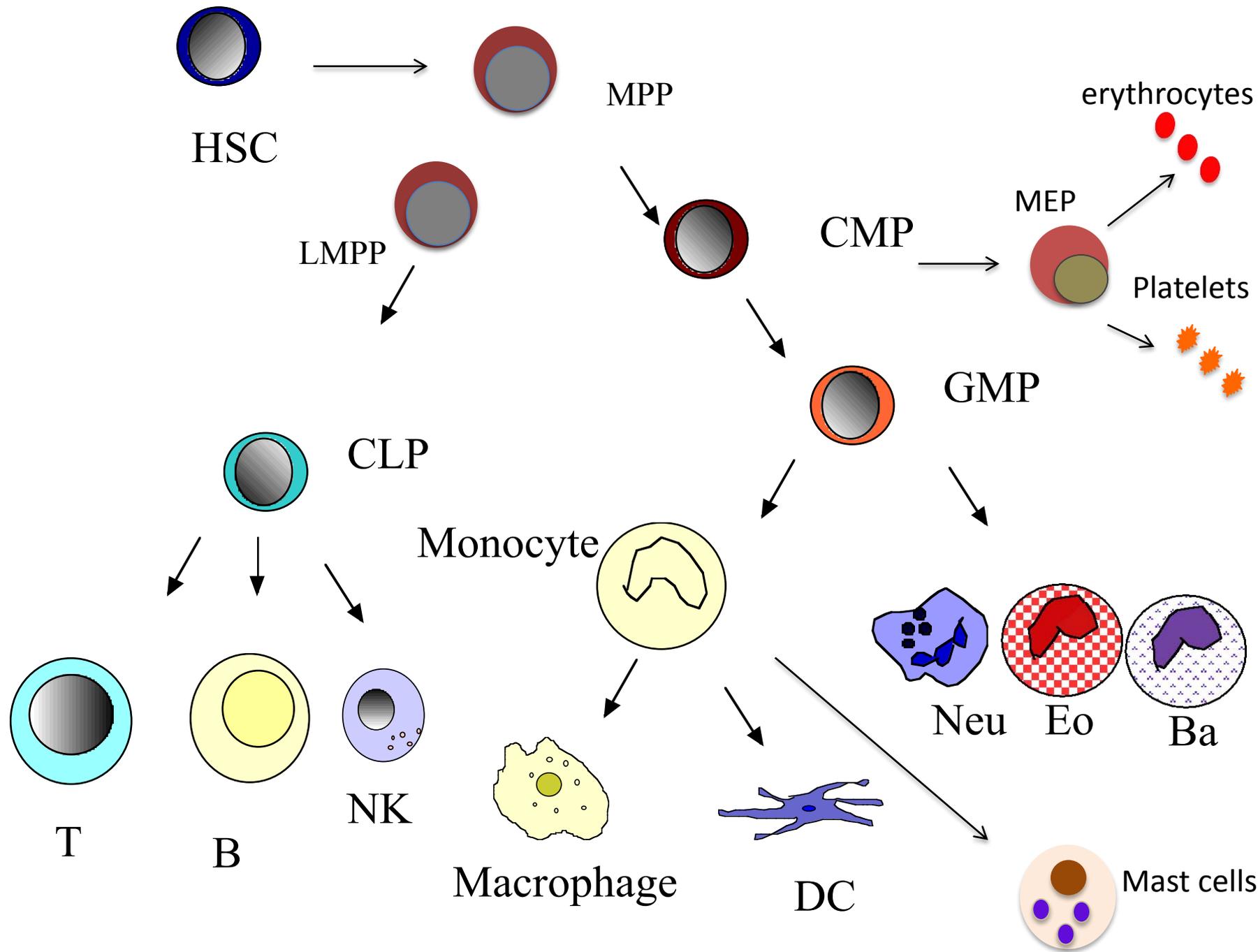


Ba



Mast cells

肥満細胞



自然免疫

原始的な生体防衛

自然免疫と獲得免疫

- 免疫の特徴は一度感染した病原体に、抵抗性を持ち二度目の感染では病状が軽くなることにある。これは免疫記憶細胞によるものであり、T細胞、B細胞が病原体を認識して記憶し、次の感染の時に速やかに反応し、病原体をやっつけることによる。
- ところが、下等動物ではTやB細胞を持たずに病原体と戦っている。これは病原体の進入(感染)に対し、病原体と反応するが、それが記憶されないことによる。このように病原体に反応し、それと戦うが、一回の反応で終了する応答を自然免疫とって獲得免疫から区別している。

自然免疫系と微生物との戦い

Innate immunity

Mechnikov

- ロシア人でパリのパスツール研究所に勤め、欧州と日本ではブルガリアヨーグルトが長寿をもたらすことを紹介した科学者として有名なメチニコフ (Ilya Ilyich Mechnikov Ilya Ilyich Mechnikov) はミジンコとナマコの幼虫の研究から酵母の食菌作用を発見し、1908年ノーベル、生理学賞を受賞した。これが、自然免疫の始まりとされる。
- 同時にこれが、免疫が液性因子のみで成り立つと考えられていた時代から、細胞が生体防御を担う主たるプレイヤーであることを発見した最初である。後にT細胞、B細胞といった獲得免疫系細胞が発見され、記憶を持つ獲得免疫系以外の細胞も自然免疫系に含むようになった。

自然免疫系細胞

- いまでは免疫系細胞はすべて、骨髄に存在する造血幹細胞から発生することが判明しており、そのなかで、ミエロ系と呼ばれる分化系統に属するものが自然免疫系細胞の主たるものである。
- 好中球、好酸球、好塩基球は発生期起源を同じくする。これらは血中に主として存在し、感染時に組織に遊走していく。また、マクロファージ、樹状細胞は血中に存在する単球から組織に遊走して来た細胞である。
- これらの他に、アレルギーに関係する肥満細胞、ウイルスや腫瘍を感染早期、あるいは発生早期に撃退するナチュラルキラー (NK cells) もし自然免疫系細胞に含めて考えられている。

自然免疫に近い細胞

- 一方、通常のT細胞よりも発生学的に未分化で記憶を持たないとされる $\gamma\delta$ T細胞や、自然抗体を産生するB細胞の一種B1細胞は自然免疫系細胞にいれることもあるが、ここでは便宜上獲得免疫系の項で述べる。
- 最近、寄生虫感染によって増える新しいタイプの自然免疫系細胞がみつかった。この細胞はIL-25RとIL-33Rを持ち、寄生虫感染でIL-4, IL-13を産生し、寄生虫排除に働く。この細胞はさらにインフルエンザに感染すると、IL-13を産生し、喘息様症状を起こすもとになる。

自然免疫細胞の働き

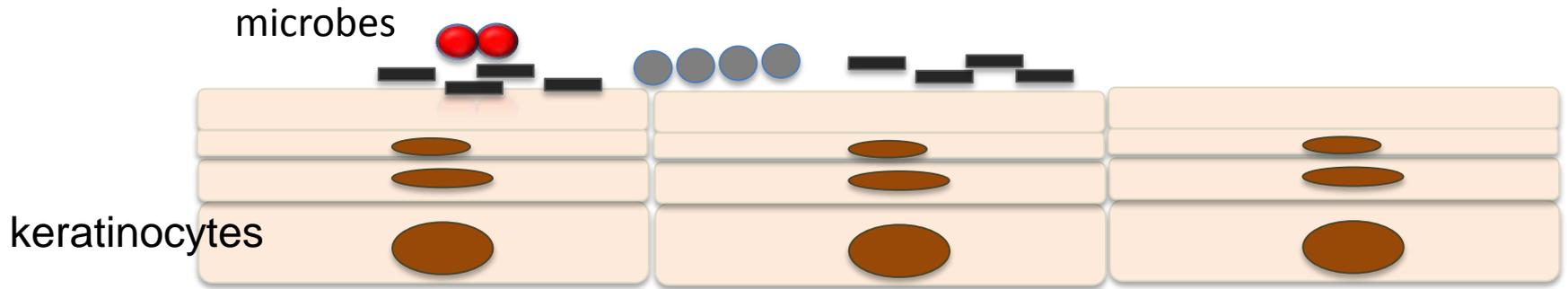
感染、創傷

感染からの物理的隔離

- 私たちの体は皮膚で外界から隔離されているだけでなく、口から食道、胃、腸を通過して肛門に至る消化管内部はむしろ外界と考えられる。また、鼻、口から気管支を通過して肺に至るまで外界とつながっている。女性は膣から子宮、卵管が腹腔につながったり、閉じたりしている。さらに、耳は鼓膜まで外界に開いているが、鼓膜のなかは場合によっては鼻や口までつながっている。
- 皮膚はkeratinocytesがしっかりと、下の組織と外界を隔離するため、何枚もの層をつくっている。
- 消化管粘膜、気管支粘膜は上皮細胞1枚で外界と内部を隔離している。

皮膚と免疫

- 皮膚には常在菌 commensal microorganisms がいて、ブドウ球菌等の病原菌が住み着くのを防いでいる。
- 皮膚の外表を epidermis というがそこは何層も keratinocytes からできた細胞の層になっている。最も、外には corneal layer があり、そこは死んだ keratinocytes からできている。
- corneal layer には抗菌ペプチドが存在する。human β -defensin 2, human β -defensin 3, cathelicidins, RNase 7
- その下の層では TLRs や NODs が存在し、微生物の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) に反応し、炎症性サイトカインやケモカインを産生する。また、外的傷害で組織がこわされると、DAMPs にも反応する。



皮膚常在菌

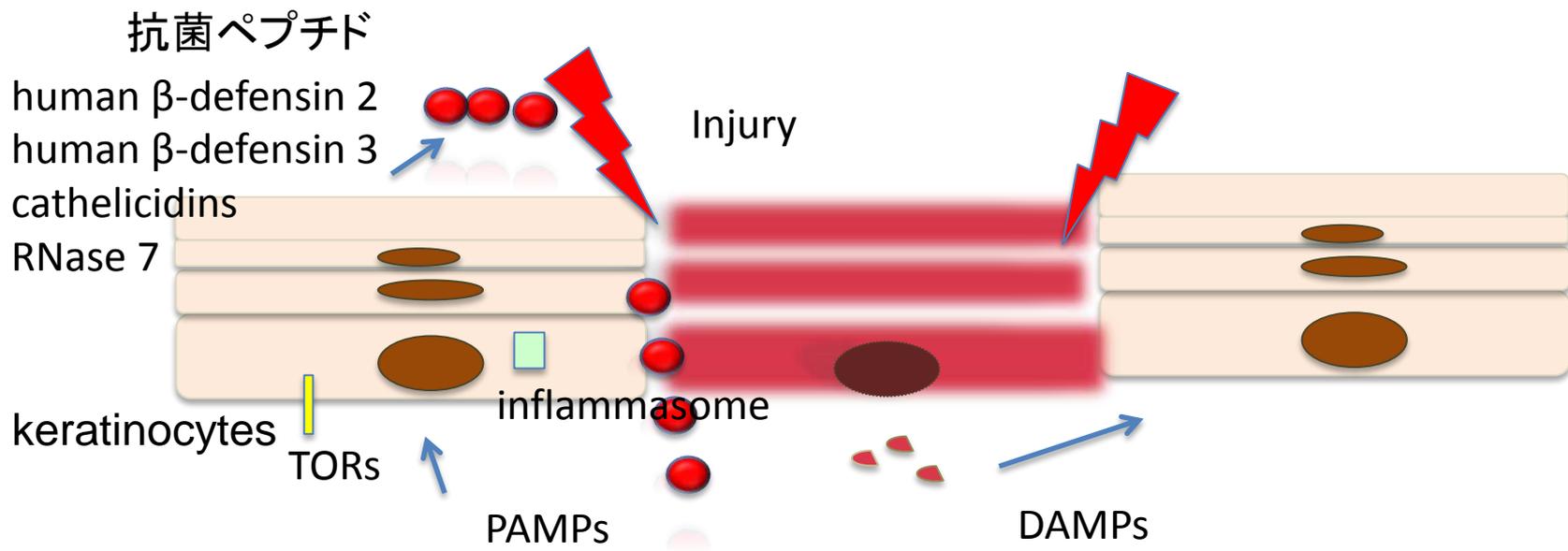
Propionibacterium spp.

Corynebacterium spp.

Staphylococcus spp.

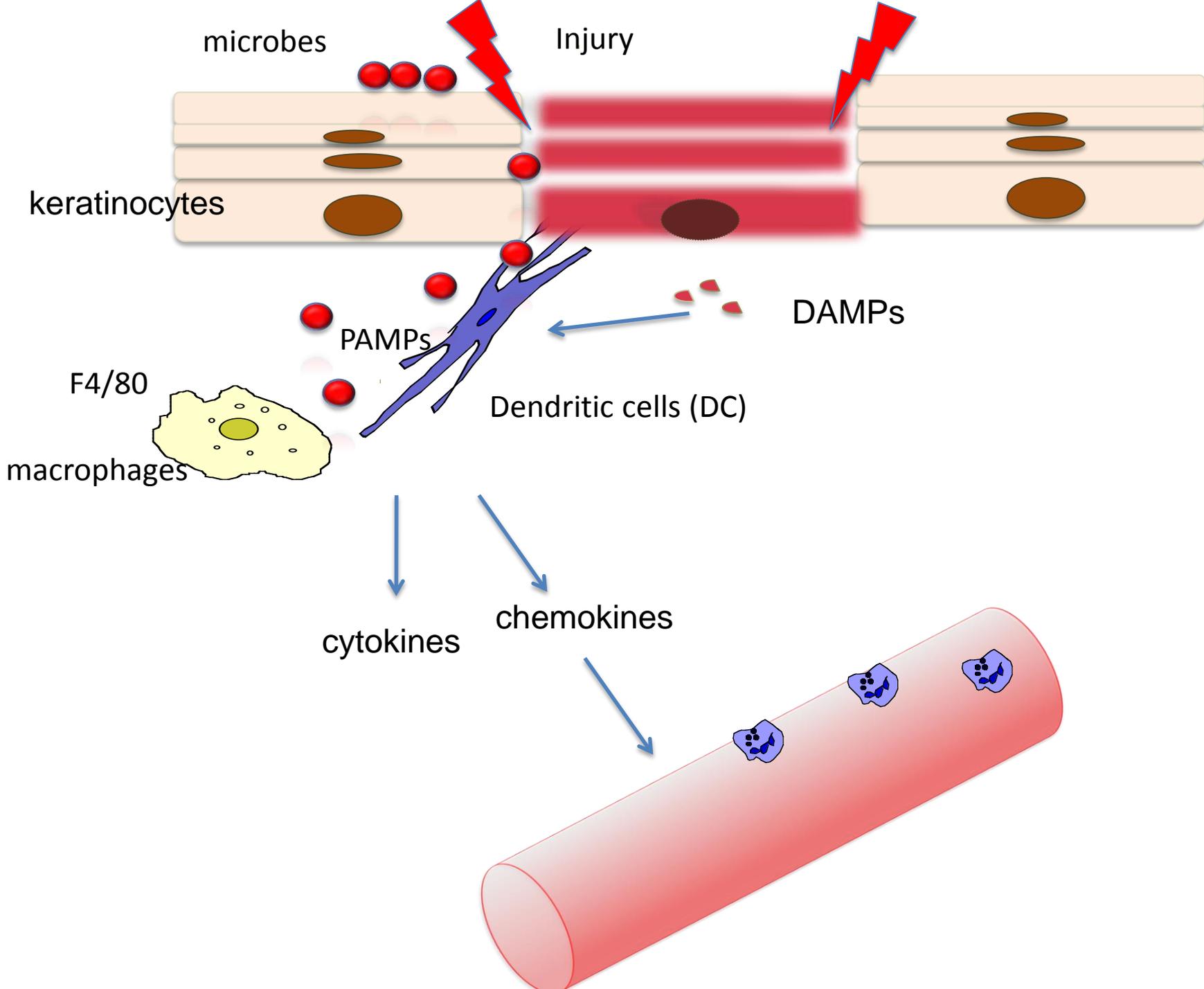
Lactobacilales

Betaproteobacteria



病原体の侵入、組織の破壊に伴い反応する自然免疫系細胞

- 皮膚、肝臓、脳等あらゆる組織に存在していて、病原体の侵入に反応する細胞はマクロファージである。生体は上皮細胞に覆われている。その真下にマクロファージや樹状細胞が常にパトロールしている。病原体が侵入すると真っ先に血管からその部位に駆けつける細胞は好中球である。核が分裂していて細胞がそれ以上増えることができない。病原体を貪食し、死んでしまう。死んだ細胞はマクロファージに食べられる。



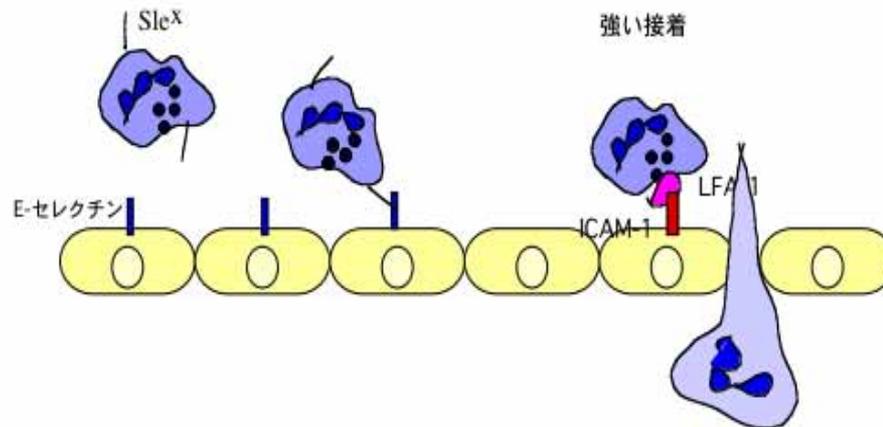
Sle^x ; CD15s シアリルlewis^x

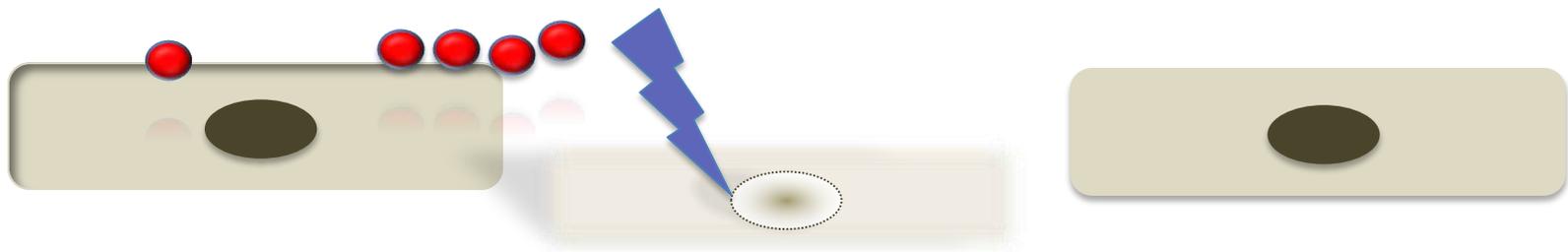
E-セレクチン ; CD62E

LFA-1; CD11a/CD18

ICAM-1; CD54

ローリング





bacteria

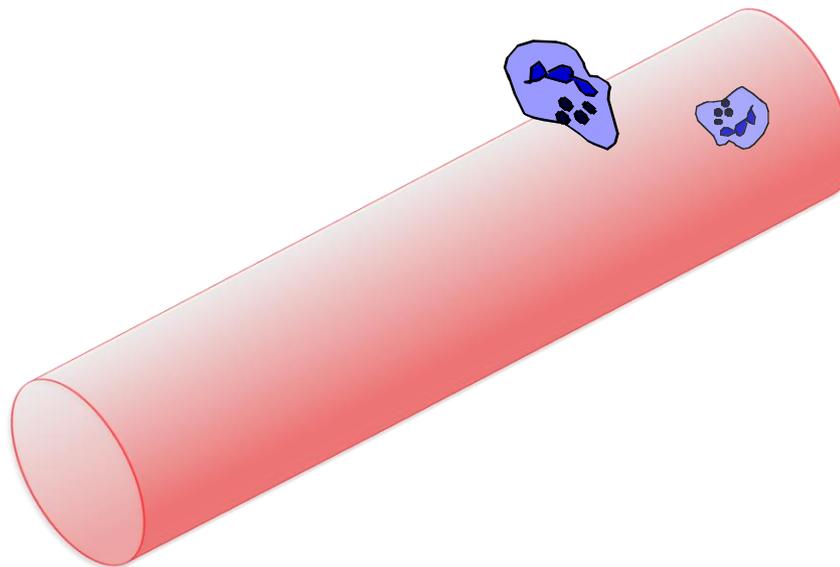


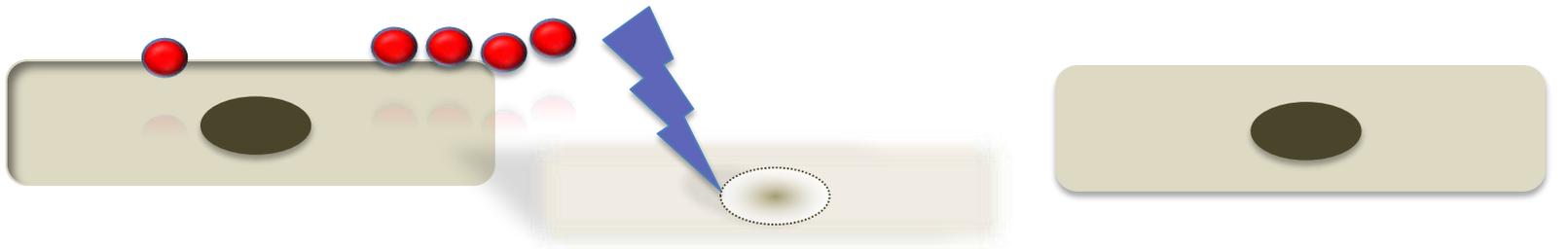
Damaged tissues

Migrate to the site of
damaged tissue

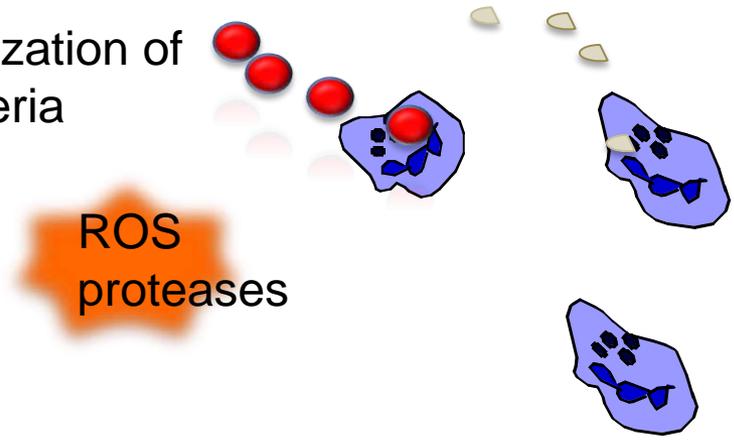


mitochondria-derived formylated p

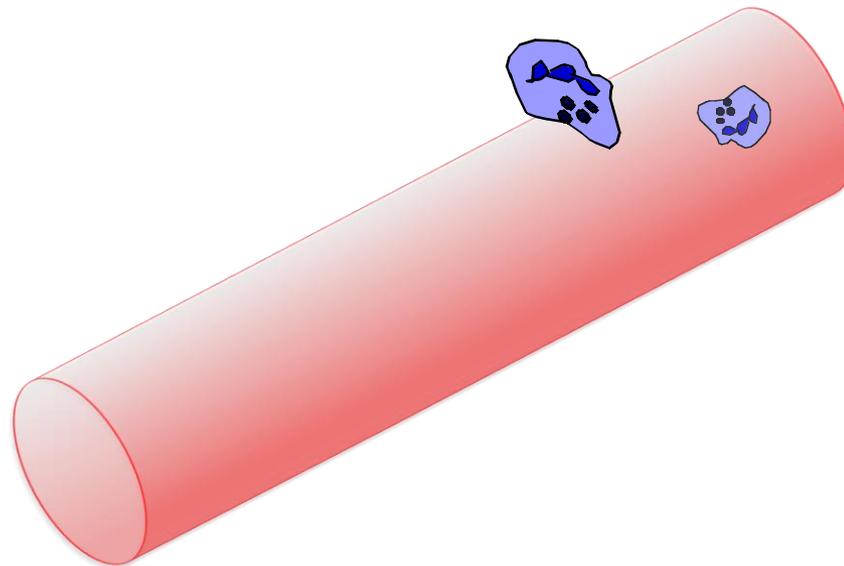




Sterilization of
bacteria



Damaged tissue destruction



好中球の放出する殺菌物質

- 好中球は細胞内感染微生物をROIあるいは酵素で殺菌するばかりでなく、細胞外細菌をcollectins, ficolins, pentraxinsといった分子を放出して殺菌する。
- Pentraxinsのうち、pentraxin 3 (PTX3)は細菌のprotein Aに結合する。また、コウジカビの1種*Aspergillus fumigatus*に結合し、オプソニン化する。
- PGRP-Sは好中球に蓄えられていて、peptidoglycansを持つグラム陽性細菌の感染でNETsとして放出される。
- *M-ficolin*は細菌の糖結合部位を認識し、オプソニン化する。

NETs (*Neutrophil extracellular traps*)

- 好中球の殺菌作用はROSや酵素のみでない。繊維状のDNAを中心とした細胞内容物を投げ網のように細菌に放出するNETsとよばれる仕組みが明らかになってきた。
- NETsの構成物はDNAとヒストンを中心にして、myeloperoxidase、neutrophil elastase、lactoferrin, pentraxin 3, MMP9, peptidoglycan recognition protein short (PGRP-S), cathelicidin antimicrobial peptide (the uncleaved form of LL37)がある。

好中球の死はM2マクロファージを誘導する。

- 好中球は微生物を貪食すると、アポトーシスをおこし、eat-me signal を細胞表面に発現し、マクロファージに貪食され、組織を修復する M2 マクロファージ (IL-10^{hi}IL-12^{low}) を誘導する。

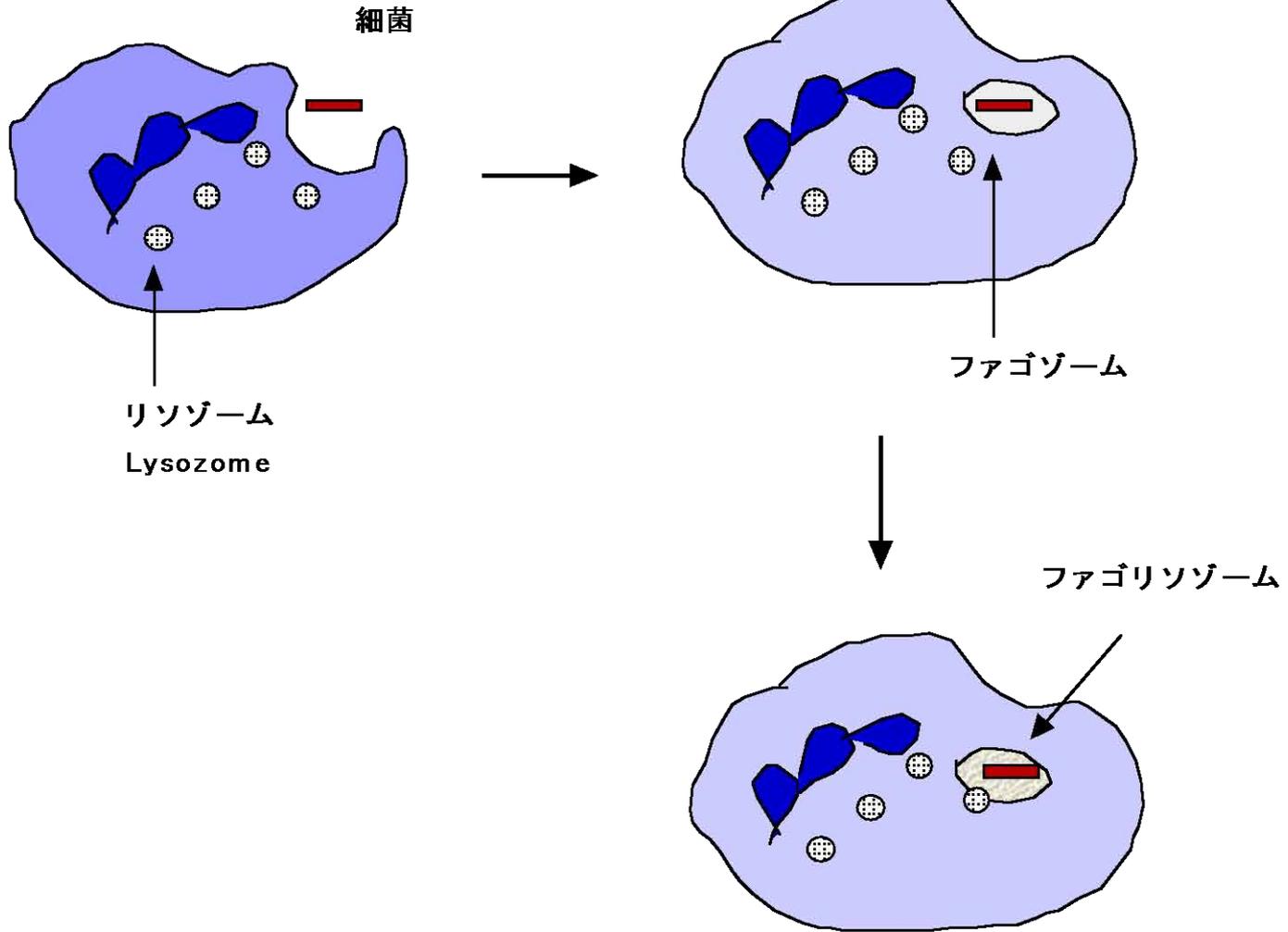
貪食作用

- 好中球の細胞表面にはシアル酸Sle^xが付着しているため、陰性に荷電している。従って陰性に荷電しているものは貪食しにくい。
- 主として、化膿菌すなわち、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、緑膿菌、大腸菌を取り込んで消化する。菌に結合し、貪食を助けることをオプソニン化という。重要なものはIgG抗体である。この場合Fcγレセプターを介して結合する。FcγレセプターであるFcγRI、FcγRIIはITAM構造を持ち、結合によって好中球が活性化し、貪食を促進する。細菌に抗体が結合すると補体が活性化され、その過程でつくられたC3bはC3bレセプター(CR1)を介して、好中球と結合するが取り込みまでいかない。iC3bに対するレセプターCR3は好中球の活性化、食作用を促進する。

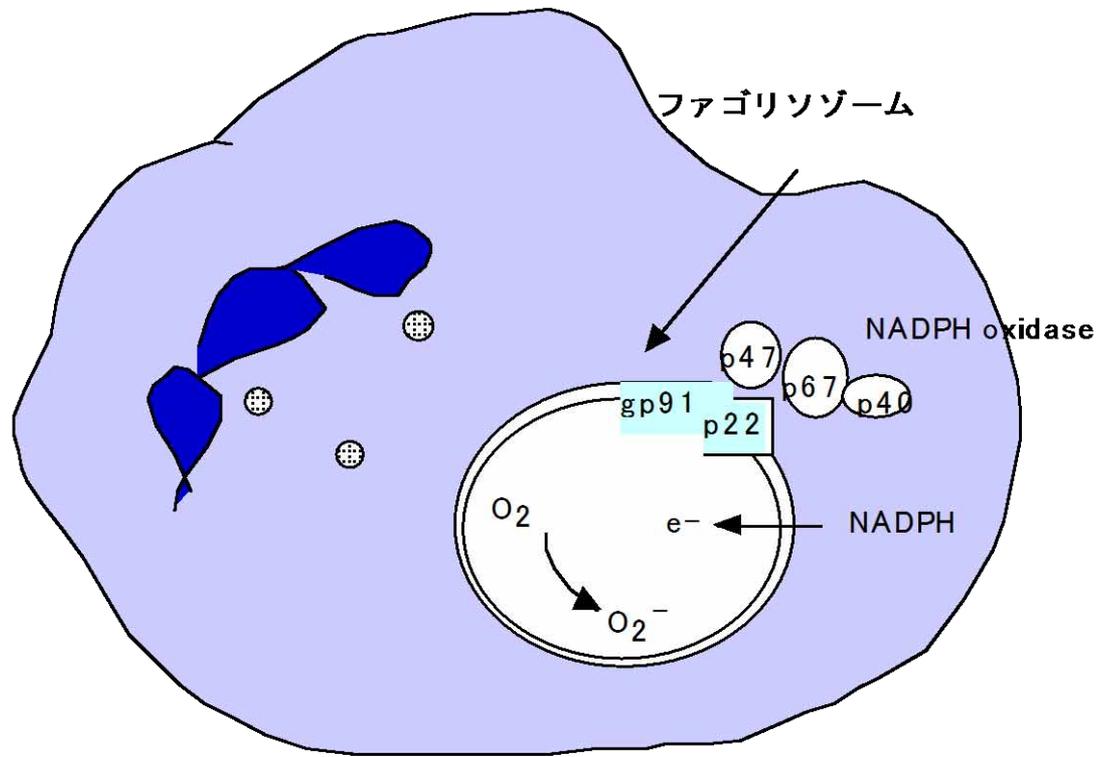
殺菌物質

- 活性酸素
- スーパーオキサイド (superoxide anion O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、
- ハイドロキシラジカル (hydroxy radical $\cdot OH$)
- 活性窒素
- NO
- リゾチーム (Lysozyme)、エラスターゼ、カテプシンG
- ラクトフェリン (Lactoferrin), 塩基性蛋白、デフェンシン

好中球の貪食



NADPH oxidaseによるROS産生



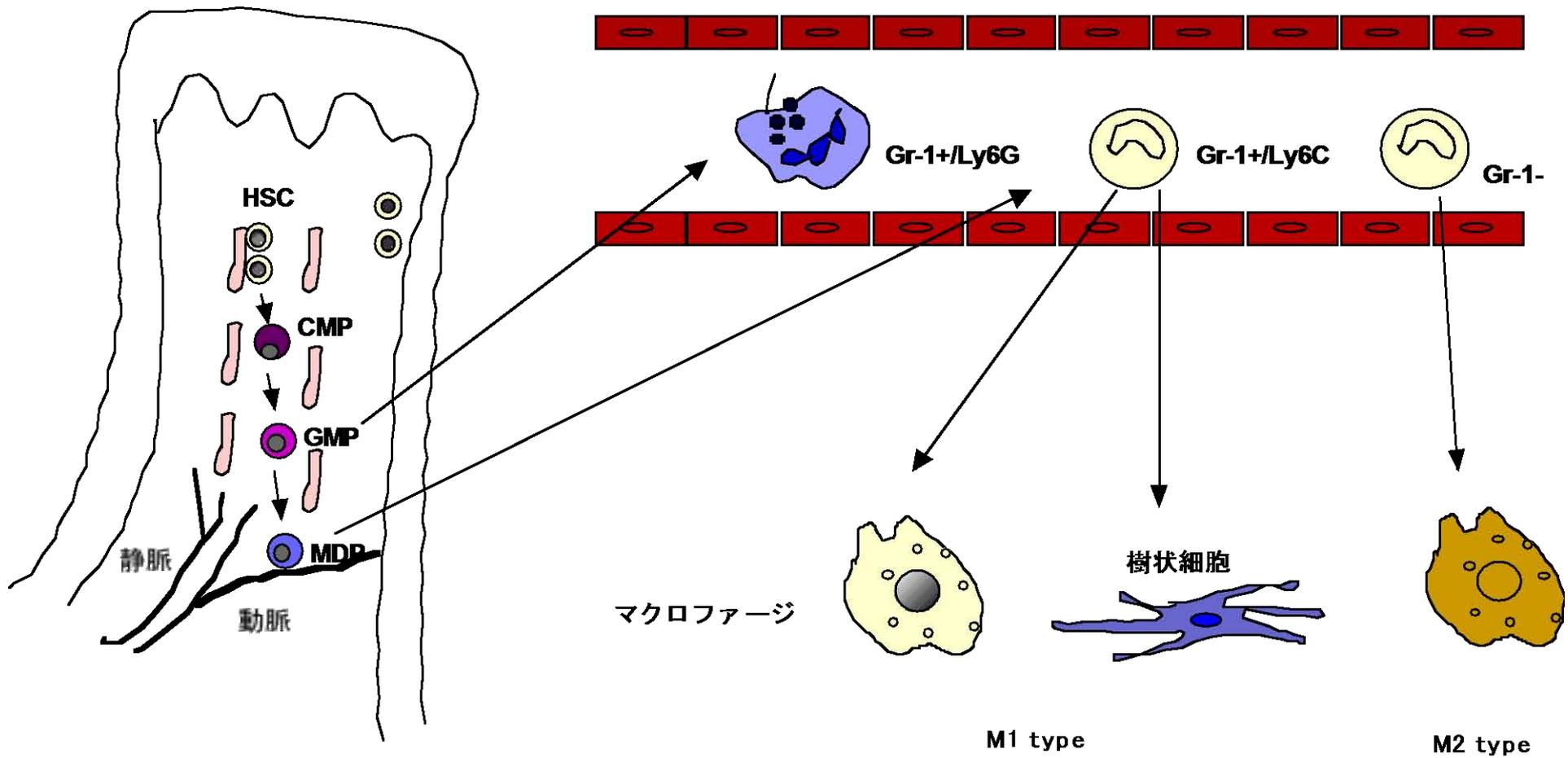
单球

Monocytes

分類と機能

- 単球は血管から組織に遊走し、マクロファージとなる。炎症性マクロファージになるものと、休止状態の組織マクロファージになるものに分類される。前者はGr-1^{high}CCR2⁺CX3CR1^{low} 後者はGr-1^{low}CCR2⁻CX3CR1^{high} のマーカーを持つ。
- 炎症性単球は感染免疫、創傷、動脈硬化に関係する。

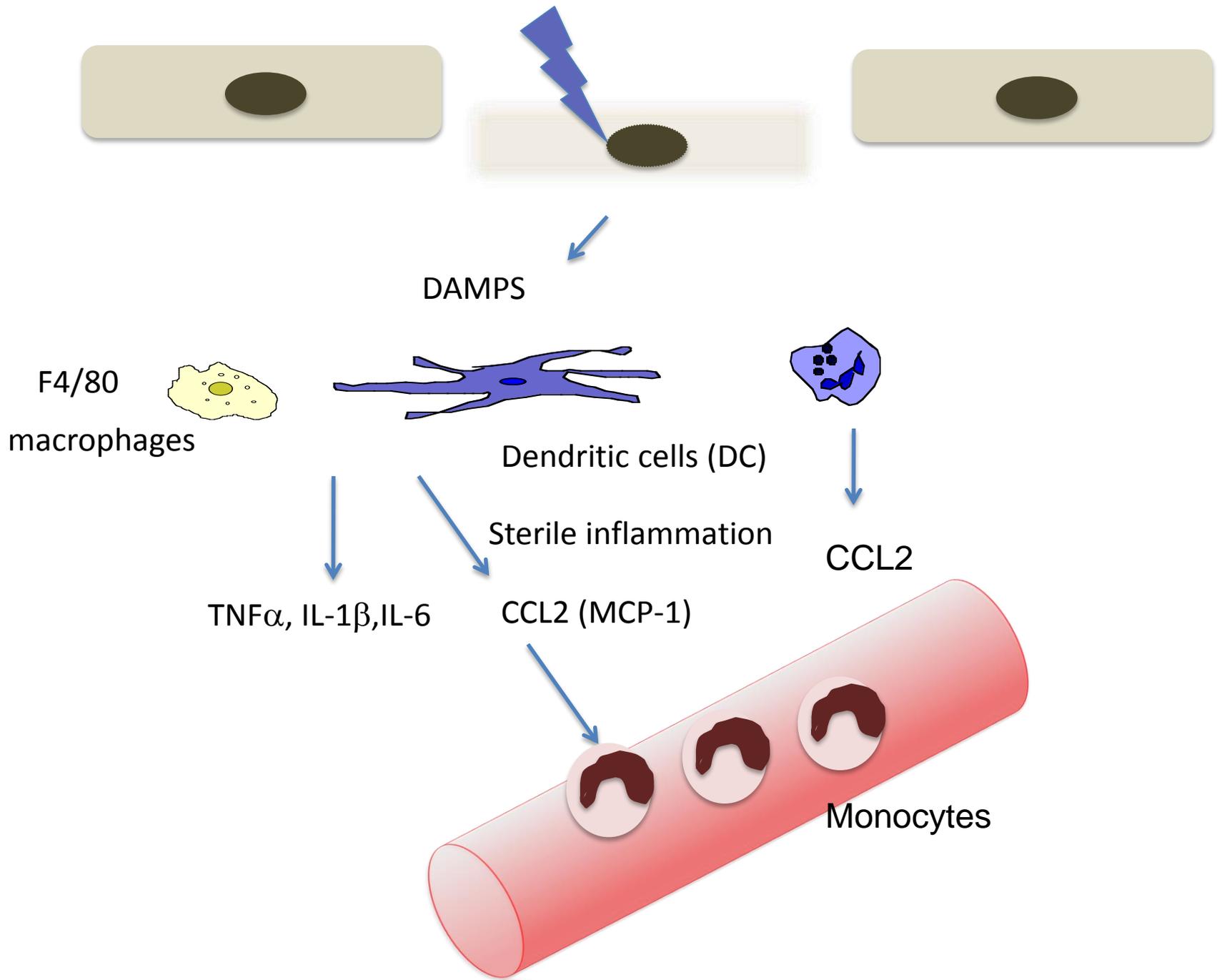
骨髓

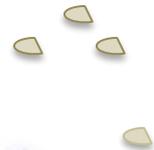
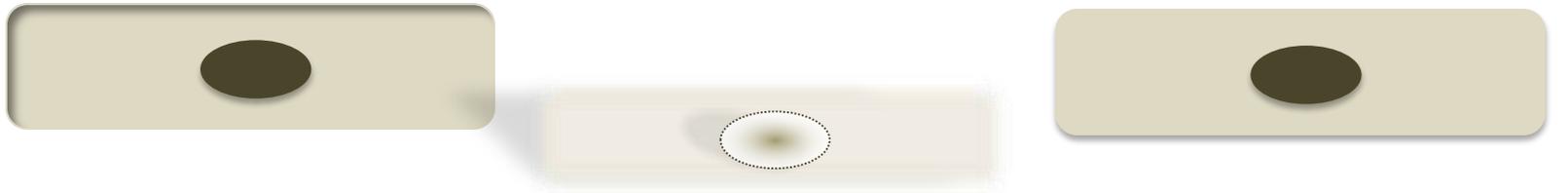


炎症性
皮膚、消化管、肺等

M1 macrophages

- マクロファージや樹状細胞は全身の臓器に存在し、微生物が侵入すると即座に反応し、それらを貪食し、殺してくれます。そのときに炎症性サイトカインやケモカインを産生し、血管からまず好中球を炎症組織に呼び寄せます。好中球は病原体の貪食能力は非常に強いのですが、寿命が短いため、死んでしまいます。そのため、長く組織に生存できるマクロファージの動員が必要になります。
- CCL2やCCL7 といった ケモカインが組織で産生され、血管内を流れている単球に指令が行き、Ly6C^{high}のマーカを持った単球がCCR2を介して、血管外に遊走し、炎症性マクロファージ(これをM1 macrophages と呼ぶ)になります。

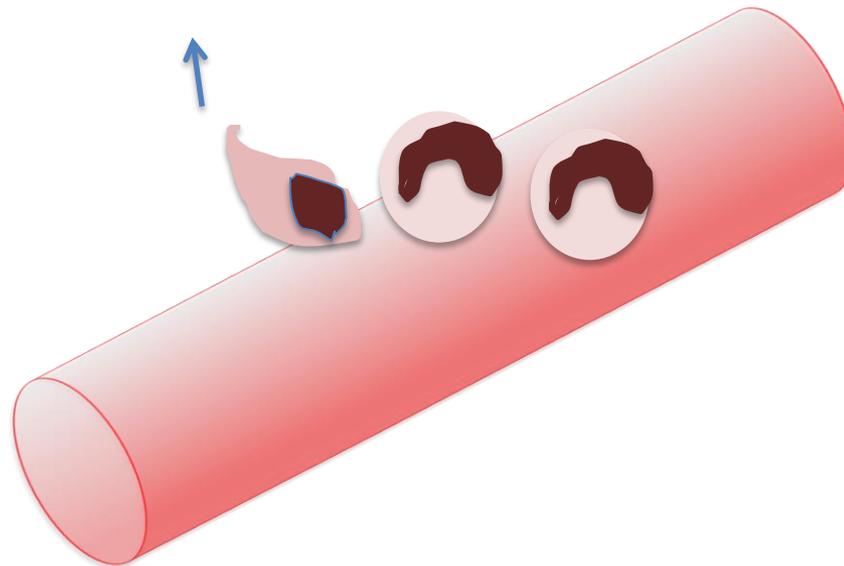
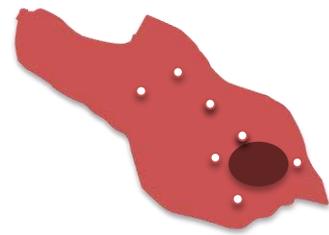




Damaged tissue destruction

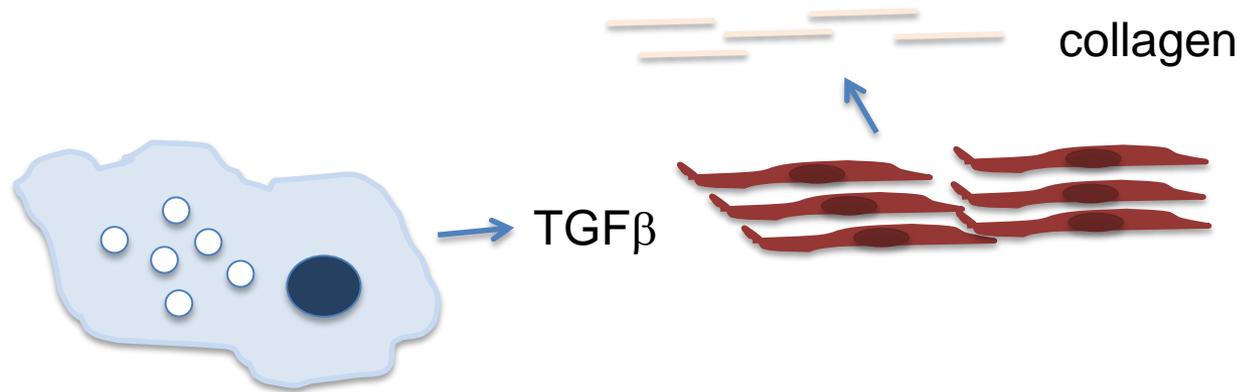
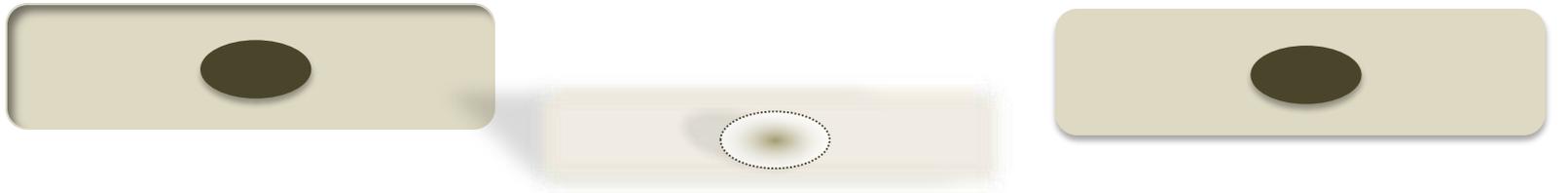


Dead neutrophils

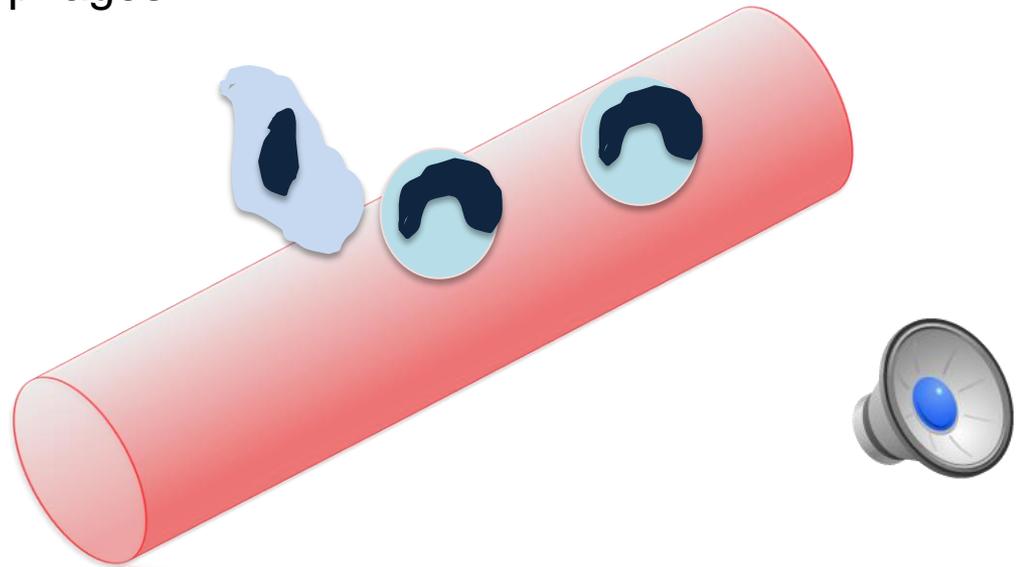


M2 macrophage

- M1マクロファージは好中球とともに病原体を殺しますが、その戦いによって、炎症組織が損傷を受けます。生体がもとに戻るには損傷を修復し、再生を助ける必要があります。そこで、組織修復マクロファージ（M2 macrophage）の登場です。フラクタルカインと呼ばれるCX3CL1が炎症組織から産生され、血管にいるLy6C^{low}を持った単球がCX3CR1を介して、組織に遊走し、M2 マクロファージになります。



M2 macrophages

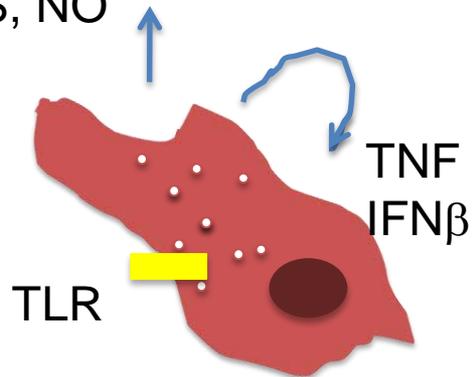


M1 macrophages

Killing microbes



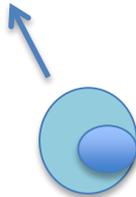
Proinflammatory cytokines
superoxide anions
ROS, NO



IFN γ



NK cells

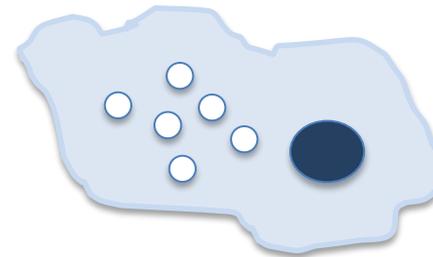


Th1 T cells

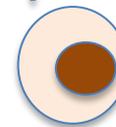
M2 macrophages

Wound-healing macrophages

TGF β



IL4, IL13



Th2 T cells



貪食

貪食細胞

- もっとも原始的な有核細胞であるアメーバ(Amoeba)は食物を貪食して、ファゴゾームで分解して栄養として摂取します。それどころかアメーバの絶好のえさはバクテリアです。実験室でバクテリアを栄養にしてアメーバを飼えます。
- 私たちの体のなかにも同様に貪食能を備えた細胞群があります。私たちは体内に貪食細胞といったアメーバを持ち、細胞内にミトコンドリアといった細菌を飼っているのです。この原始的な貪食細胞が異物である微生物(Microorganisms, Microbe)を貪食するメカニズムを見ていきましょう。
- 貪食細胞の代表的なものに、好中球(neutrophils), マクロファージ(Macrophages), 樹状細胞(dendritic cells)があります。これらの細胞の表面には微生物の表面分子を認識するパターン認識レセプター pattern-recognition receptors (PRRs)があります。今後、PRRsと直接英語で話を進めていきます。

PRRs

- PRRs には4つのファミリーがある。
- 1) Toll-like receptors (TLRs)
- 2) NOD-like receptors (NLRs)
- 3) C-type lectin receptors (CLRs)
- 4) retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs)

Table 1 PRRs

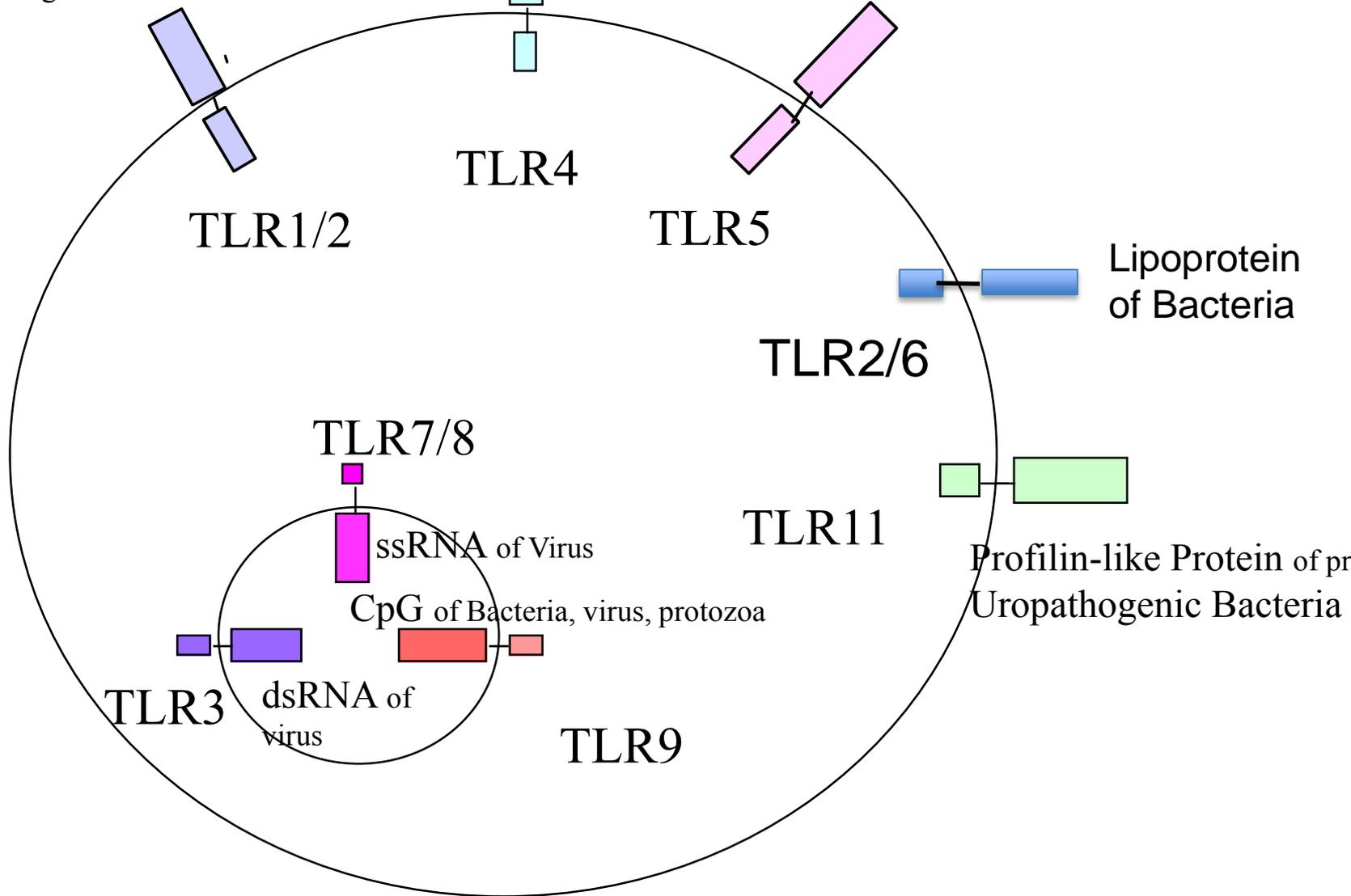
Toll-like receptors (TLRs)		
(NOD)-like receptors (NLRs)		
C-type lectin receptors (CLRs)		
retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs)		

TLRs

Peptidoglycan, Lipoprotein
And LTA of Bacteria
Zymosan of Fungi

LPS of Bacteria
Mannan of Fungi

Flagellin of Bacteria



TLR1/2

TLR4

TLR5

TLR2/6

TLR7/8

ssRNA of Virus

CpG of Bacteria, virus, protozoa

TLR3

dsRNA of
virus

TLR9

TLR11

Profilin-like Protein of prokaryotes,
Uropathogenic Bacteria

Lipoprotein
of Bacteria

TLRs 1.

- PRRs のなかで最も良く調べられているのがTLRsです。1996年Hoffmannのグループが蠅の 背腹を決定するToll という分子がカビを排除するのに働くことを明らかにし (Lemaitre et al., 1996年) 翌年、Janawayのグループがほ乳類の TLR4と相同性があることを報告しました (Medzhitov et al., 1997) 。
- TLRsはC末の細胞質内ドメインがIL-1 レセプターと相同性を持つため、Toll/IL-1 (TIR) ドメインと呼ばれます。N末にロイシンに富む配列を持ち、この配列が様々なリガンドと結合します (Table 2) 。
- TLRは細胞膜に発現するTLR1, 2, 4, 5, 6, 11のみならず、細胞質内のendosomeにもTLR3, 7, 8, 9が発現します。
- 細胞膜に発現するTLRは主として細菌の膜成分を認識しますが、endosomeのTLRはウイルスや細菌の核酸を認識します。このことが後で述べる自己免疫疾患の発症に大きな意味を持ちます。

TLRs 2.

- これまでひとでは10種、マウスでは13種が明らかになっています。ヒトマウスでTLR1-9は共通で、ヒトではTLR10があるのに対しマウスではTLR11、12、13があります。
- TLR1-9, 11はリガンドや機能がよく調べられています。1つ1つのTLRsの詳細な説明は総説 (west et al. 2006) を読んでもらいますがここではこれからよくでてくるTLR2, TLR3, TLR4, TLR 9が微生物のどの成分を認識するかを述べます。
- 最も良く知られているのは細菌、それも大腸菌のLPSが TLR 4 と結合し、NFkBを通るシグナル伝達系を活性化させ、炎症性サイトカインである、TNFa, IL-1b, IL-6の遺伝子を発現させることです。
- ただし、後に述べますように、TNFa, IL-6は活性型サイトカインがマクロファージから産生されますが、IL-1bはpro-IL-1b蛋白が産生され、インフラマゾームの活性化によってのみ 活性型IL-1bが産生されます。

TLR 3.

- LPSはグラム陰性菌が持つリポ多糖ですが、グラム陽性菌である。ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (S. aureus) 等は細菌の細胞外膜にペプチドグリカンを持ちます。これはTLR2のホモダイマーあるいは TLR 2 と TLR 1 またはTLR6のヘテロダイマーと結合します。TLRはカビの成分ザイモザンにも結合しますし、他にも様々な微生物成分と結合します。
- 細胞質内のendosomeに存在するTLR3にはウイルスのdsRNA が結合します。TLR 3 からのシグナルでtype1インターフェロンである、IFN- α / β が産生され、ウイルスの再感染を防御します。ウイルスのdsRNA はTLR3のみならず、RIG-1, MDA5にも結合しIFN- β を産生します。
- TLR9はメチル化されていないCpGDNAを認識します。これは主としてバクテリアに存在します。樹状細胞の1種プラズマチトイドDC (pDC)はウイルスのCpGを認識してIFN- β を産生します。

TLR 4.

- TLRsからのシグナルは主として、NFκB を活性化させ、炎症性サイトカインを産生させる経路と、インターフェロンを産生させる経路があります。また、ケモカインも主としてこの経路で産生されます。
- 炎症性サイトカインは血管の透過性を高めます。ケモカインは血管より好中球、単球を組織に遊走させ、これらが、微生物を貪食します。
- ところが、炎症性サイトカインのうち、重要な働きを持つ、IL-1βは Pro-IL-1βの形でしか産生されません。これらを活性型に変換するのに次に述べるインフラマゾームのシグナル伝達系が必要になります。

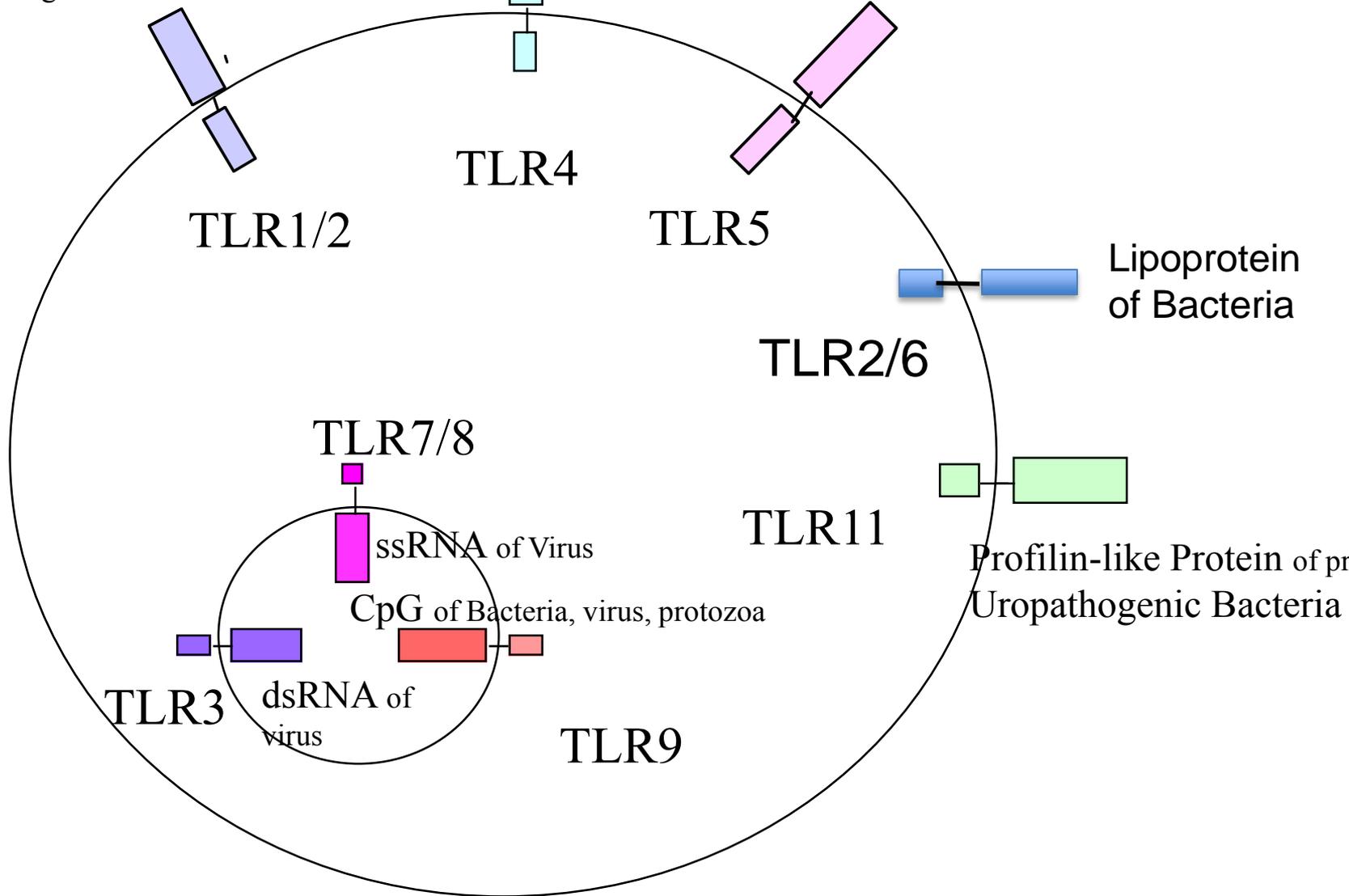
Table 2. 代表的なTLRのアゴニスト

	病原体由来アゴニスト	実験によく使うアゴニスト
TLR4	LPS of Bacteria, Mannan of Fungi	LPS 100ng/ml <i>Salmonella minnesota</i> from invitrogen
TLR1/TLR2	Peptidoglycan, Lipoproteins of Bacteria	Pam3Cys
TLR2/TLR6	Lipoproteins of <i>S. aureus</i>	MALP2 10ng/ml
TLR3	dsRNA of Virus	Poly(I:C) 100 μ g/ml
TLR5	Flagellin of Bacteria	
TLR7/TLR8	ssRNA of Virus	R-848 100nM
TLR9	CpG DNA of Bacteria, Viruses, and Protozoa	CpG DNA 1 μ M

Peptidoglycan, Lipoprotein
And LTA of Bacteria
Zymosan of Fungi

LPS of Bacteria
Mannan of Fungi

Flagellin of Bacteria



TLR1/2

TLR4

TLR5

TLR2/6

TLR7/8

ssRNA of Virus

CpG of Bacteria, virus, protozoa

TLR3

dsRNA of
virus

TLR9

TLR11

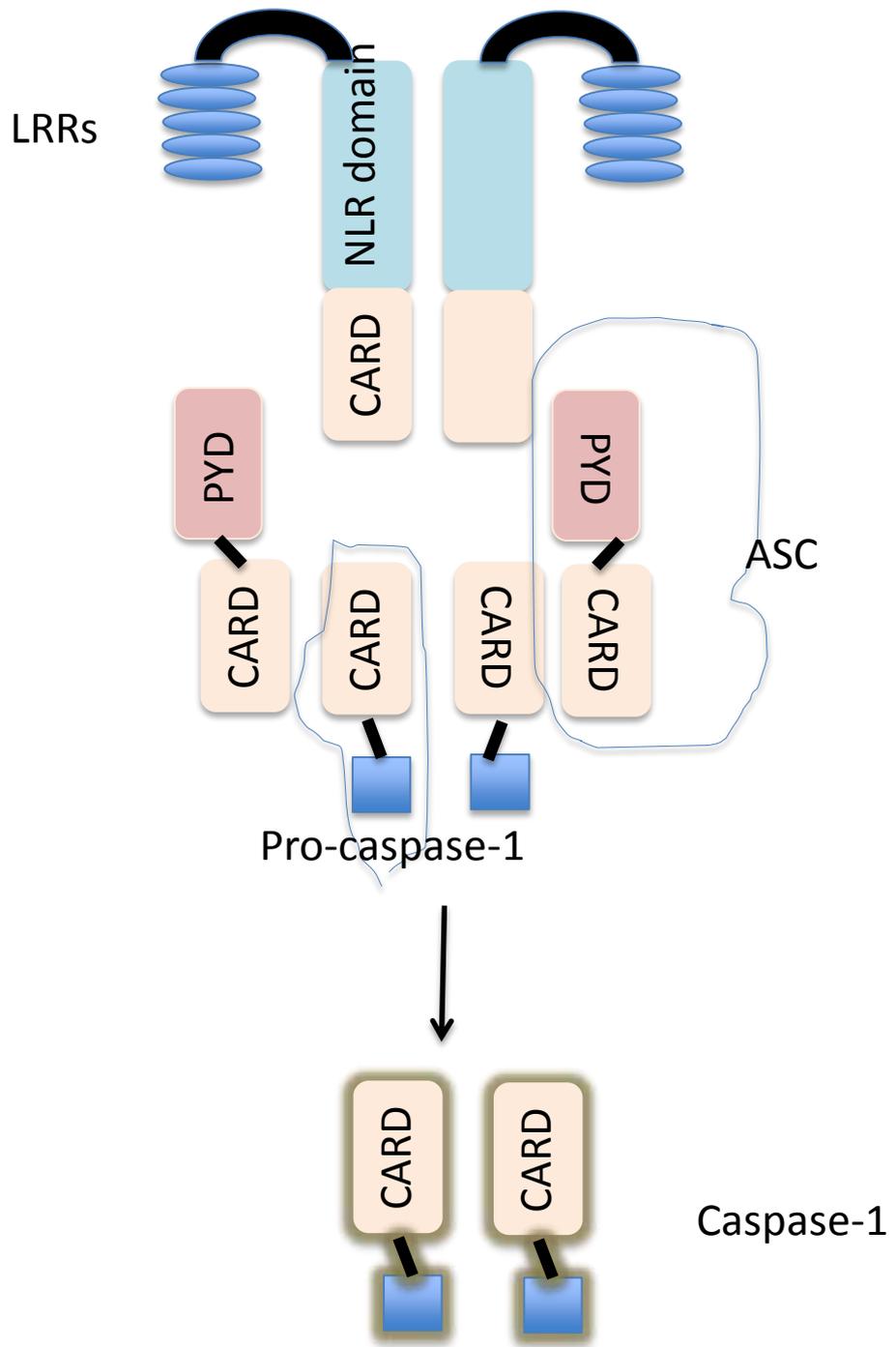
Profilin-like Protein of pro
Uropathogenic Bacteria

Lipoprotein
of Bacteria

Inflammasome

インフラマゾーム

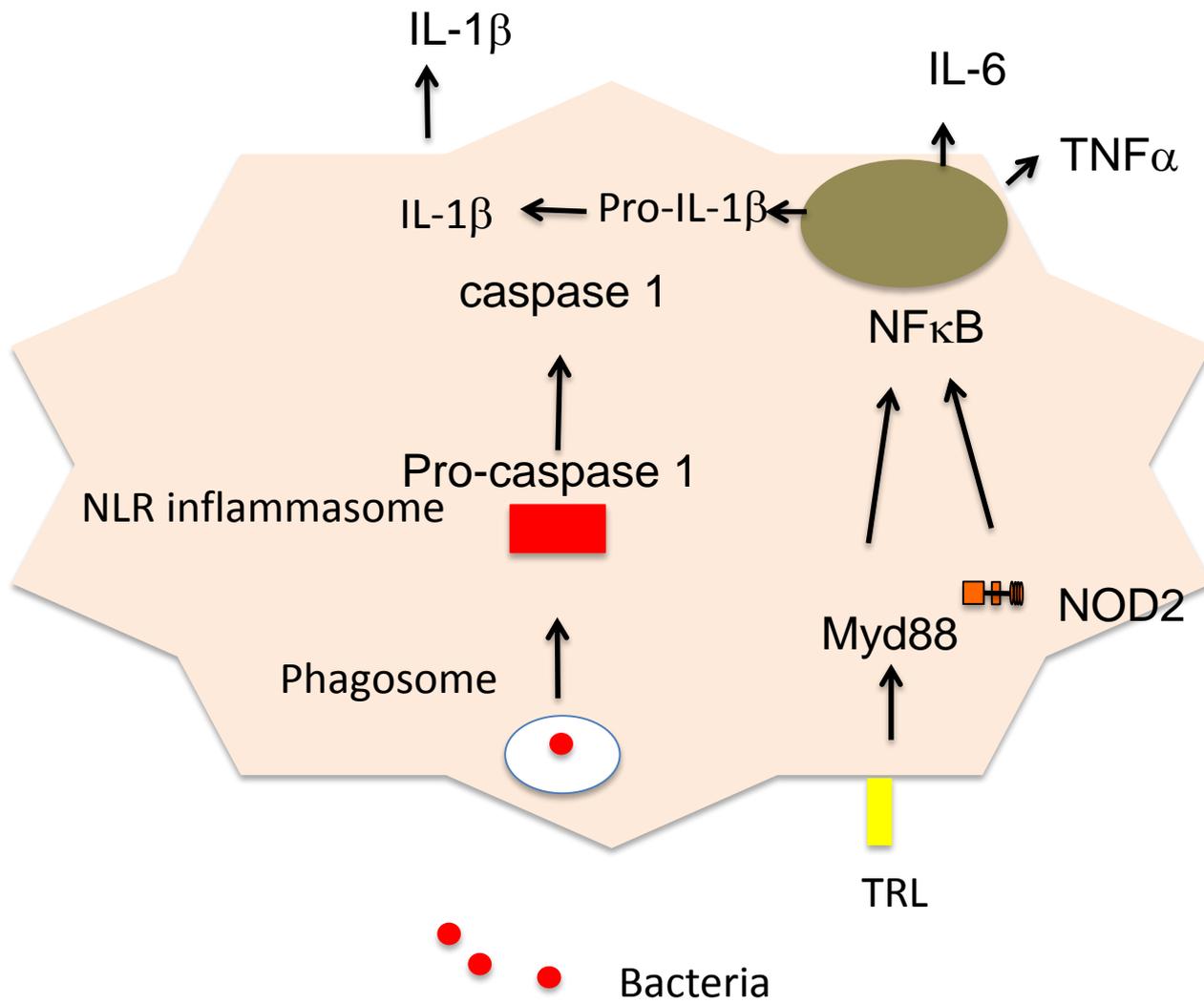
- 自然免疫系に属する細胞は微生物感染に反応して様々な炎症性サイトカインを放出し、感染防御の初期の主役になっています。炎症性サイトカインのIL-1bやIL-18はTh17細胞を誘導する重要なサイトカインでもあります、その活性化型はTLRからのシグナル伝達系のみでは放出されません。
- ここで述べるinflammasomeが活性化されてはじめて、Pro-IL-1bや、Pro-IL-18がIL-1b、IL-18になり、活性型として放出されます。
- その過程はinflammasomeという複合体でProcaspase-1からCaspase-1がつくられることで進行します。
- このinflammasomeが注目を集めるようになったの、微生物感染だけでなく、体外、あるいは体内でつくられる様々な物質にinflammasomeが反応し、このことが、組織の炎症性破壊や、自己免疫に結びつくからであります。
- Inflammasomeのコアを形成するのはNLR ファミリーかHIN-200であり。NLR ファミリーはNucleotide-binding oligomerization domain (NOD) Like Receptorの略であり、NLRP3 が最も良く調べられています。



Sterile inflammation

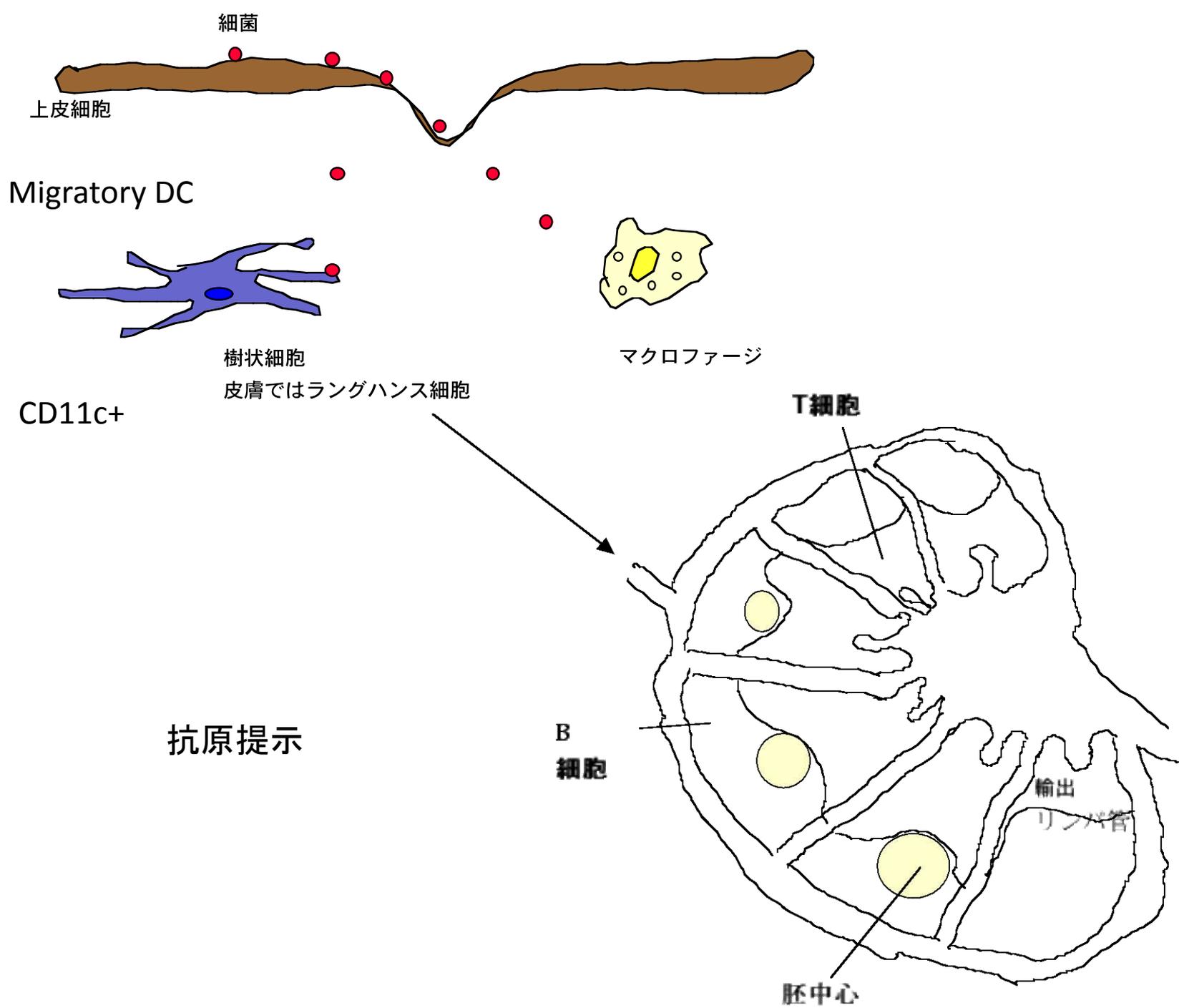
- 自然免疫系のPRRs特に、TLRsやinflammasomeは微生物のみならず、外部からの物質、破壊された自己細胞から放出された蛋白や、凝集ペプチド等に反応する。これら感染以外の自然免疫系を活性化させる物質をdamage-associated molecular patterns (DAMPs)とよび、非感染性の炎症をsterile inflammationという。

	受容体	
外的物質		
シリカ Silica	NLRP3	
アスベスト Asbestos	NLRP3	
細胞内物質		
ATP	NLRP3	
Uric acid	NLRP3	
HMGB1	TLR2, TLR4, TLR9, RAGE and CD24	
HSPs	TLR2, TLR4, CD91, CD24, CD14 and CD40	
細胞外物質		
hyaluronan	TLR2, TLR4 and CD44	
heparan sulphate	TLR4	
biglycan	TLR2 and TLR4	
β -amyloid	NLRP3, CD36 and RAGE	
Cholesterol crystals	NLRP3 and CD36	



樹状細胞と 抗原提示

自然免疫から獲得免疫へ



新しい概念の感染症

プリオン病

狂牛病

内よりの反乱

- 私たちはほ乳類の免疫系は外敵である微生物や寄生虫と戦うべく進化してきました。一見仲良く共存しているようにみえてもそれは力の均衡であることがわかってきました。
- 最近では外部の有害物質や損傷でおきる細胞内の成分も DAMPS となって自然免疫系を活性化し、それが、有害物質を排除する作用であるにもかかわらず、刺激が続くと疾患を引き起こします。
- ところが、さらに発展して、自己蛋白の病的に変化したものが正常の自己蛋白を病的変化に導き、これが疾患を形成することがわかってきました。

プリオン病

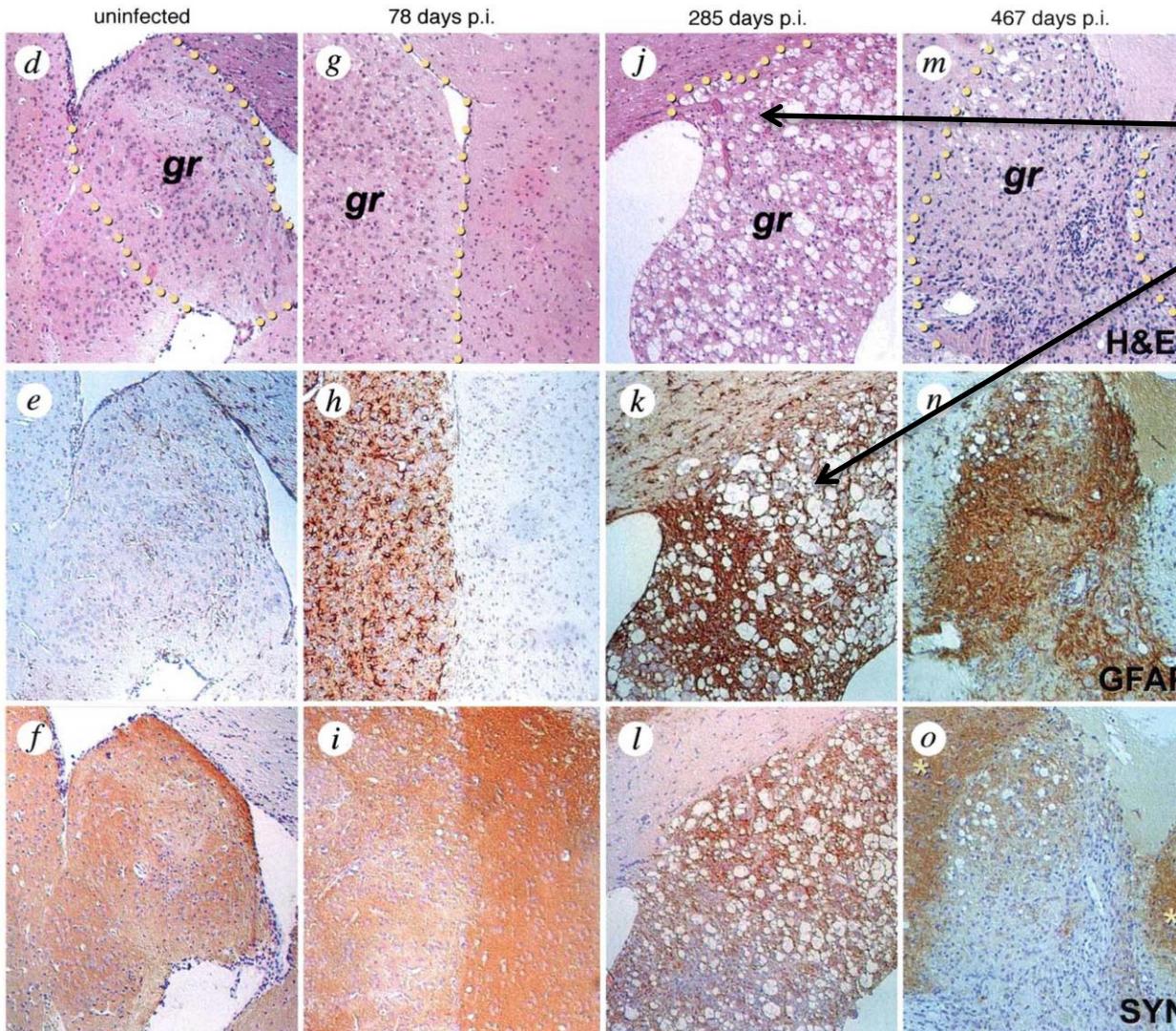
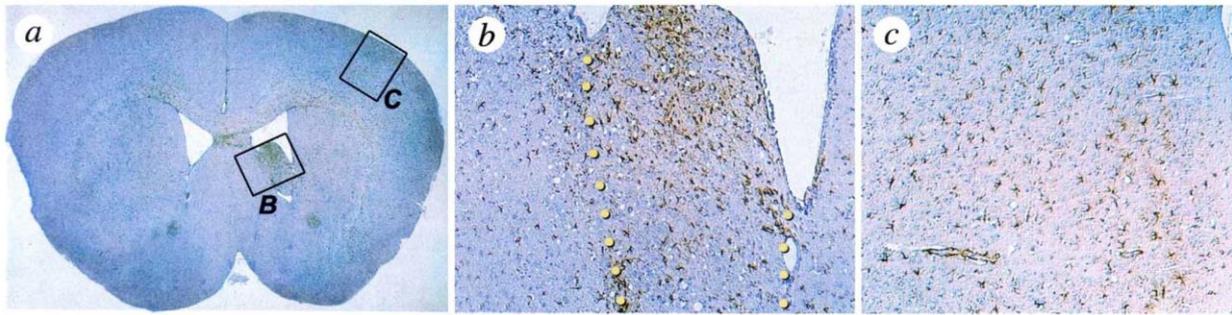
- 生体内で自己増殖するように変化する蛋白質ができることがあるでしょうか。そして、その自己増殖したタンパク質を摂取したら、病原体のように摂取したひとの中の正常蛋白が次々に変異蛋白に変化することがあるでしょうか。
- プリオン蛋白はまさにその蛋白です。1993年英国で15歳の少女が全身を痙攣させ、頭がおかしくなっていく事件がおき、その後全身の不随運動と認知症を呈する患者が次々に発見され、その患者は牛肉を生で食べたひとから発症することが明らかになり、大量の牛を殺処分しているニュースが世界中に流れ、日本でも大騒ぎになりました。クロイツフェルト・ヤコブ病 Creutzfeldt-Jakob disease:CJDと名付けられているこの疾患はまさに病原菌以外でおきる感染症です。

βシート構造

- このことは牛に狂牛病（牛海綿状脳症）をひきおこす牛の異常蛋白がひとの脳に存在する正常プリオン蛋白（PrP^c）を異常蛋白（PrP^{scv}）に変化させるためにおこります。正常では多くの蛋白はαヘリックス構造を多く含みますが、異常プリオンではβシート構造が多くなります。
- βシート構造は凝集しやすく、細胞内でも細胞外でも細胞成分を傷つけやすい構造です。
- やっかいなことに異常プリオンは紫外線、熱に強く、通常の感染症予防が無効であります。
- しかもすぐに発症せず、10年以上かけて、感染者の内部で正常プリオン蛋白が変化することもありますから、感染源が特定できません。

ミスフォールディング病

- 異常プリオンのように β シート構造をとる蛋白はプロテアゾームで分解されにくくなります。するとこの異常蛋白はより細胞内に残ってしまいます。また、オートファジーといって細胞内蛋白を2重膜で囲んで消化するシステムがありますが、異常プリオンは消化されずに残ってしまいます。また、異常構造はシャペロン蛋白がほどこうとしますが異常プリオンはうまくほどかれません。
- そして異常蛋白が細胞内にたまると、細胞はオートファジーに失敗した2重膜内に異常プリオンがたまって細胞死に陥ります。
- さて、生体に入った異常プリオンは種となって正常プリオンを異常プリオンに変化させると考えられていますが、そのメカニズムは依然として不明です。



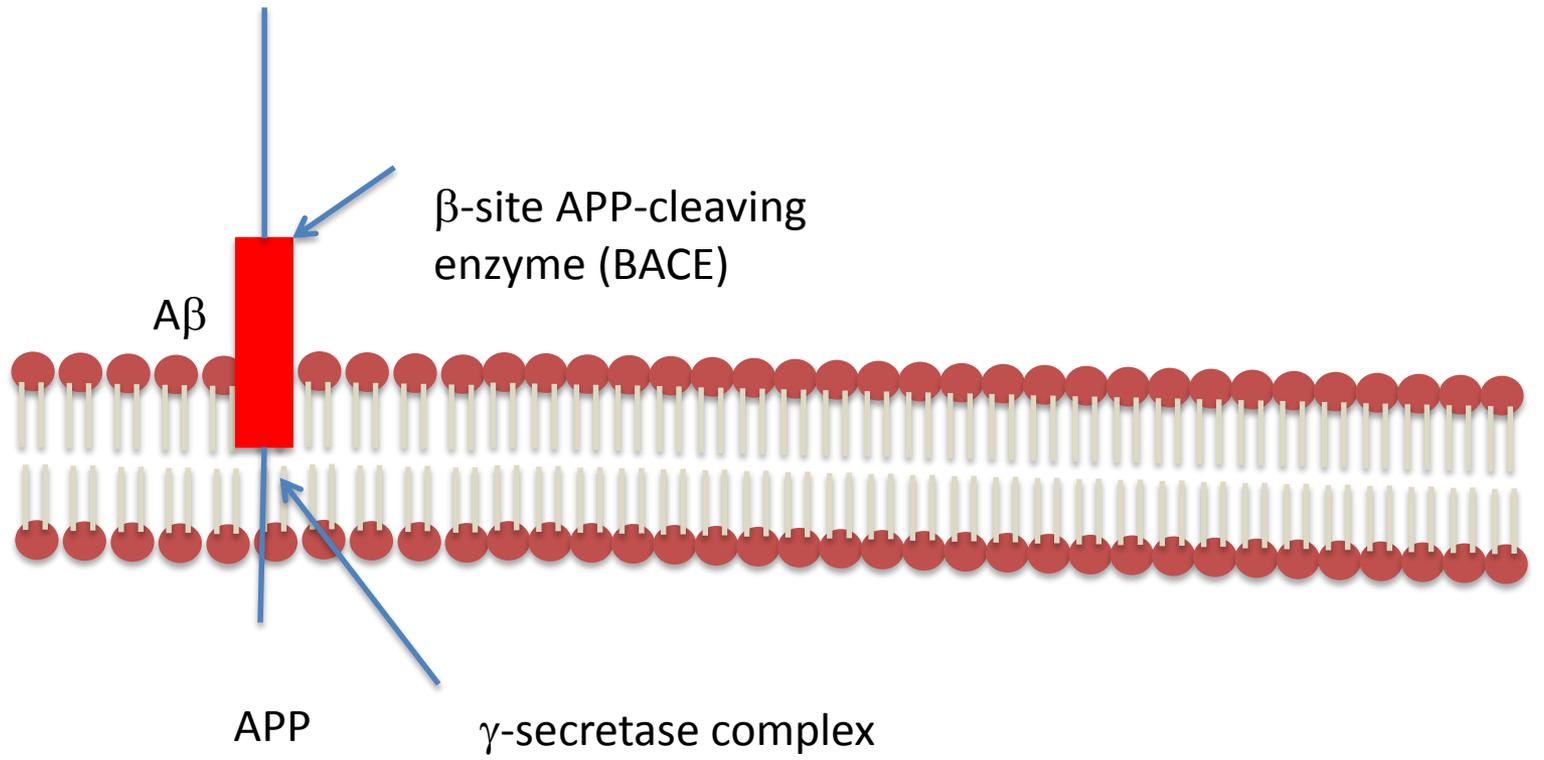
25 January 1996
 Normal host prion protein
 necessary for scrapie-induced
 neurotoxicity
 Sebastian Brandner, Stefan
 Isenmann, Alex Raeber, Marek
 Fischer, Andreas Sailer, + et al.
 Nature 379, 339-343 Fig.1

ミスフォールディング病

- それではこのような異常蛋白が体内で誘導される疾患はプリオン病のみでしょうか？プリオン病は認知症を引き起こすと述べましたが、認知症の最も多い原因疾患にアルツハイマー病があります。この疾患は正常蛋白である β -amyloid precursor protein (APP) という脳神経細胞に存在する細胞膜結合蛋白が、細胞の持つ酵素によって切断され細胞外に放出されたA β という凝集しやすい蛋白によって引きこされます。
- A β は針のように尖っていますから神経細胞を傷つけますし、ミクログリアという脳のマクロファージが食べて消化しようとしても消化されません。ミクログリアを活性化させて炎症をおこさせます。

アルツハイマー病

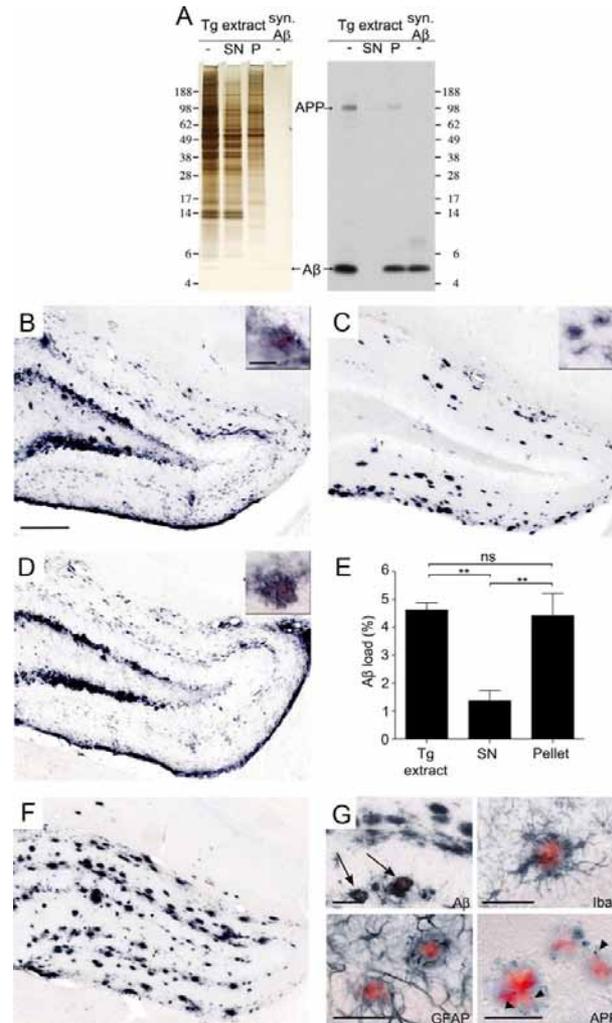
$A\beta$



Alzheimer病は感染するか？

- A β はプリオン蛋白の様に種となり生体内でA β の凝集体をつくるのでしょうか？
- ひとのAPP蛋白を脳に発現するトランスジェニックマウスがあります。このマウスの脳にひとのA β を注射してcが発症するか否かみればA β の感染性は確かめられます。
- 2006年Science紙にこの実験が発表されました。すなわちAPPトランスジェニックマウスの脳にAlzheimer病患者の脳組織を注射したり、ひとのA β を注射したらAlzheimer病が発症しました (Science. 2006 Sep 22;313(5794):1781-4)。
- さらに凝集A β でなく溶液に溶けるA β でもアミロイド班をつくるすなわち、感染性があることがわかりました。

The β -amyloid-inducing activity is partly soluble.

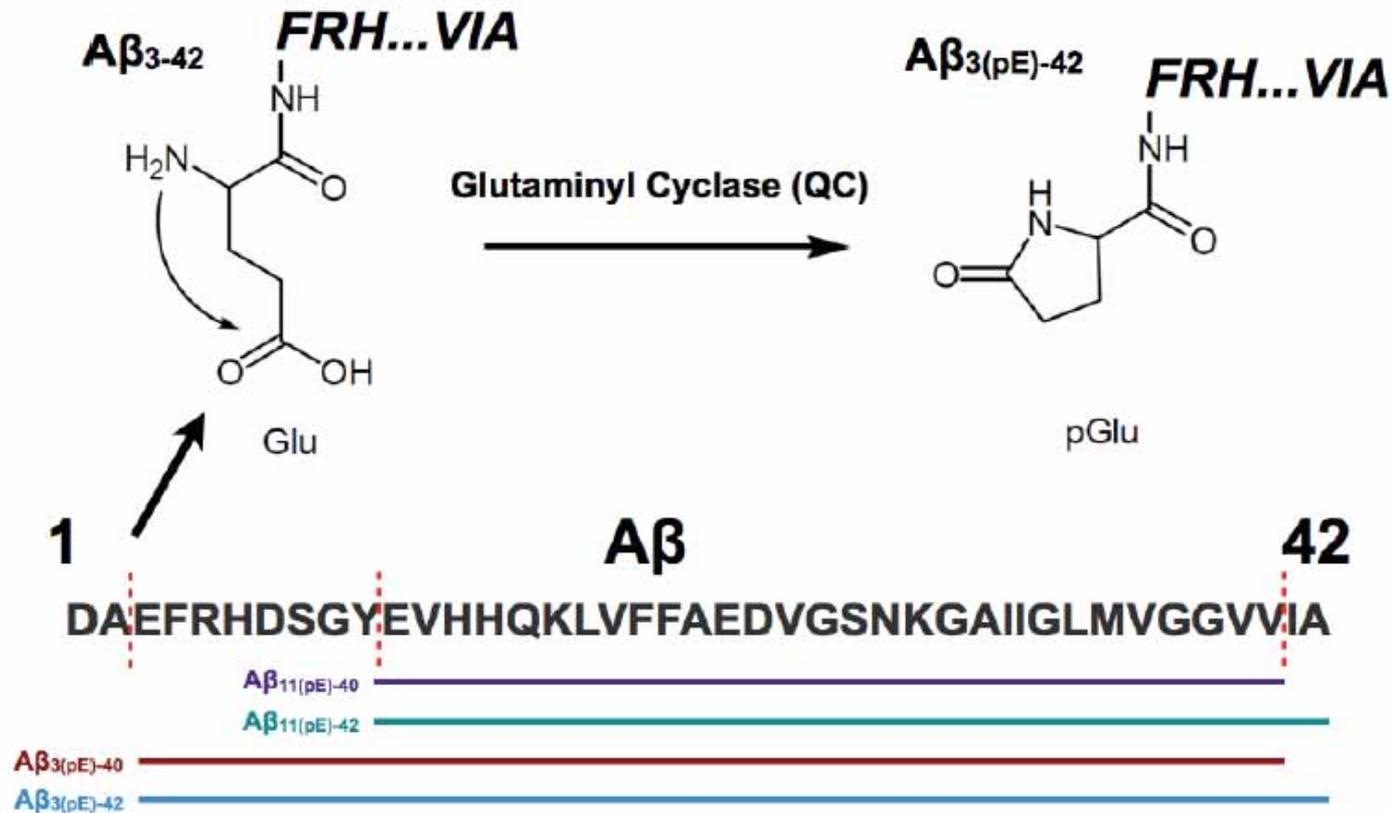


Soluble A β seeds are potent inducers of cerebral β -amyloid deposition.
 Langer F, Eisele YS, Fritsch SK, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M.
 J Neurosci. 2011 Oct 12;31(41):14488-95. Fig.2

異常A β の種がわかった。

- 正常の脳内にはA β がAPPから切られて存在します。それでは異常プリオン蛋白PrP^{scv}が正常プリオン蛋白PrPの種となって異常プリオン蛋白に変化するようなことがA β でもおこっているのでしょうか。この答えはつい最近明らかにされました。A β は40のアミノ酸がつらなるA β 1-40と42個のアミノ酸がつらなるA β 1-42が正常に生体内に存在します。そのなかのグルタミン酸がグルタミールサイクラーゼという酵素で変化したA β が4種類できうることがわかってきました。この異常A β が正常A β を次々に異常A β に変化させるのです。 *Nature* **485**, 651–655。そしてこの異常A β は細胞内のtau蛋白のリン酸化を促進させ、神経細胞死を引き起こすのです。

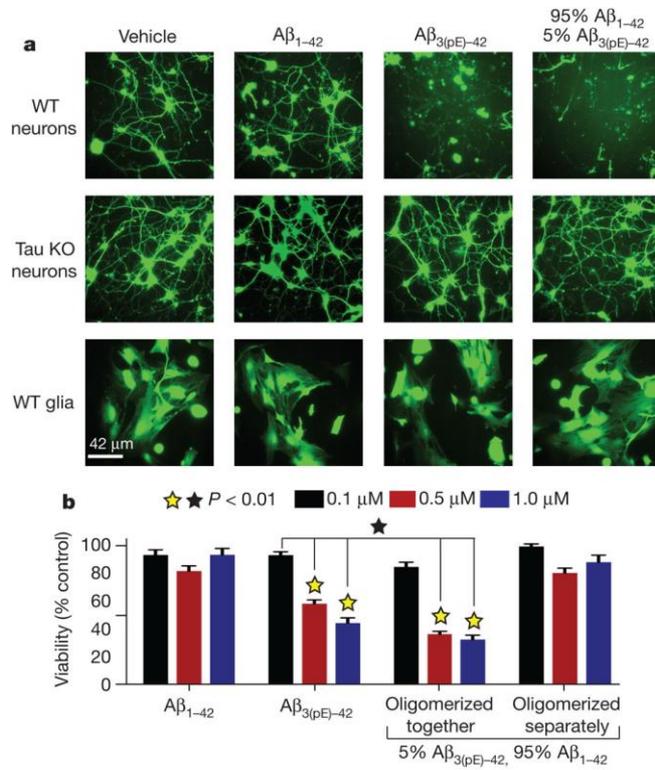
Pyroglutamylated (pE) A β



Supplementary Figure 1 | Comparison of pE-A β versus conventional A β peptides. Amino acid sequences of the four major pE-A β species, and conventional A β ₁₋₄₀ and A β ₁₋₄₂ are shown.

Prion-Like Behavior and Tau-dependent Cytotoxicity of Pyroglutamylated β -Amyloid

Justin M. Nussbaum, Stephan Schilling, Holger Cynis, Antonia Silva, Eric Swanson, Tanaporn Wangsanut, Kaycie Tayler, Brian Wiltgen, Asa Hatami, Raik Rönicke, Klaus Reymann, Birgit Hutter-Paier, Anca Alexandru, Wolfgang Jagla, Sigrid Graubner, Charles G. Glabe, Hans-Ulrich Demuth, George S. Bloom
 Nature. Author manuscript; available in PMC 2012 November 30.



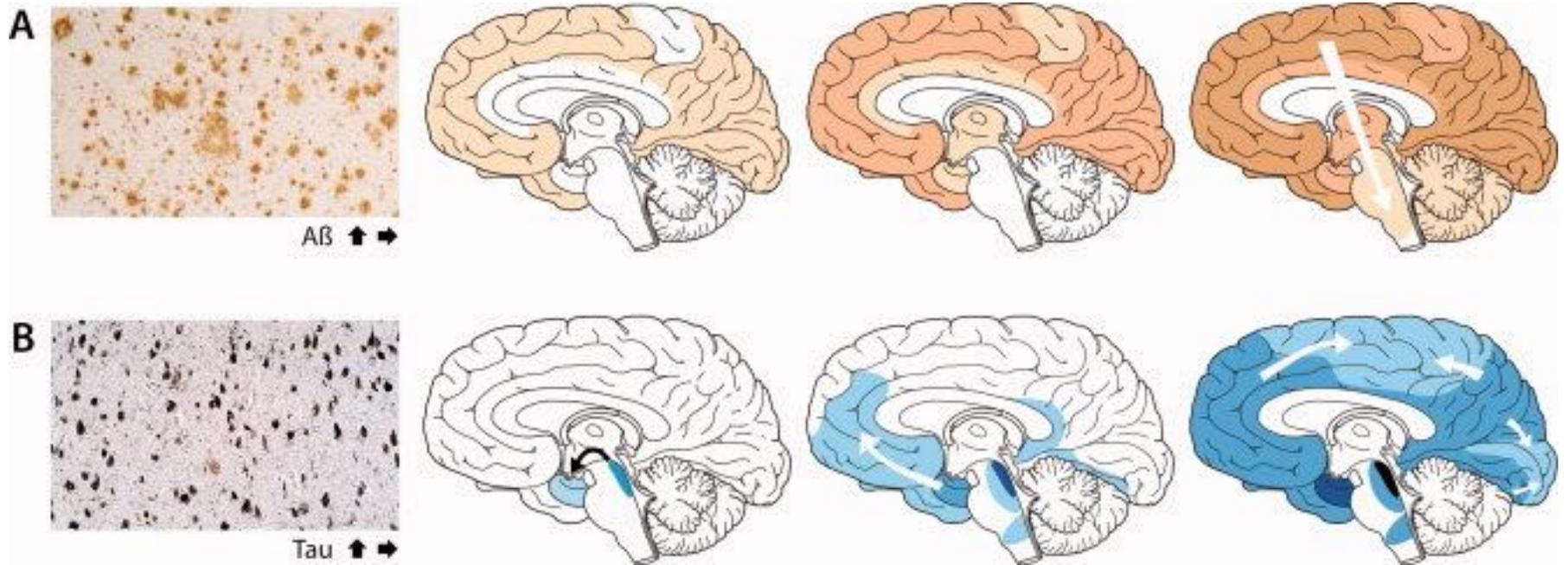
Nature **485**, 651–655

Prion-Like Behavior and Tau-dependent Cytotoxicity of Pyroglutamylated β -Amyloid

Justin M. Nussbaum, Stephan Schilling, Holger Cynis, Antonia Silva, Eric Swanson, Tanaporn Wangsanut, Kaycie Tayler, Brian Wiltgen, Asa Hatami, Raik Rönicke, Klaus Reymann, Birgit Hutter-Paier, Anca Alexandru, Wolfgang Jagla, Sigrid Graubner, Charles G. Glabe, Hans-Ulrich Demuth, George S. Bloom
 Nature. Author manuscript; available in PMC 2012 November 30.

感染の広がり

- このようにアルツハイマー病もプリオン病同様に異常A β 蛋白が産生されると、次々に正常APPから切り出されたA β 蛋白が異常A β によって凝集をおこしてきます。それでは脳のある一カ所でこの現象が起きたとしましょう。多分脳の他の場所へと移動するはずです。
- アルツハイマー病が最初起きた場所から広がっていく現象は以前より知られていました。A β によっておこる老人斑は最初は大脳皮質から始まり、次第に内部へと進展していきます。

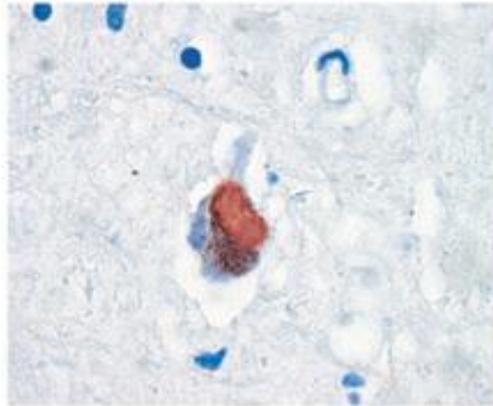


Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders.
 Jucker M, Walker LC.
 Ann Neurol. 2011 Oct;70(4):532-40. Fig.1

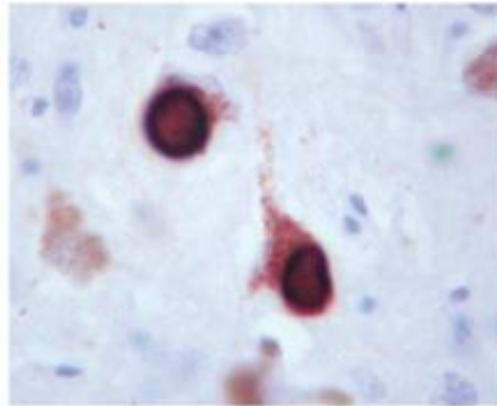
新しい種類の感染症

- このように新しい種類の感染症としてのAlzheimer病やプリオン病が見つかってくると、それでは他の脳の疾患はどうだろうかと思えてきます。
- パーキンソン病はもう一つの老化とともに発症する神経疾患です。変異 α -synucleinによっておこるということがわかってきました。この変異 α -synucleinは神経の他の細胞に取り込まれてその細胞の持つ α -synucleinを変異することがわかってきました。
- 変異 α -synucleinはlewy小体をつくります。次の図に示すように正常人から移植した黒質に患者の死後lewy小体が生成されていました。

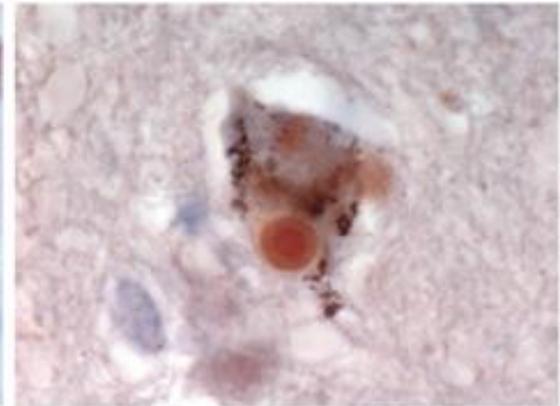
α -Synuclein
16-year-old graft



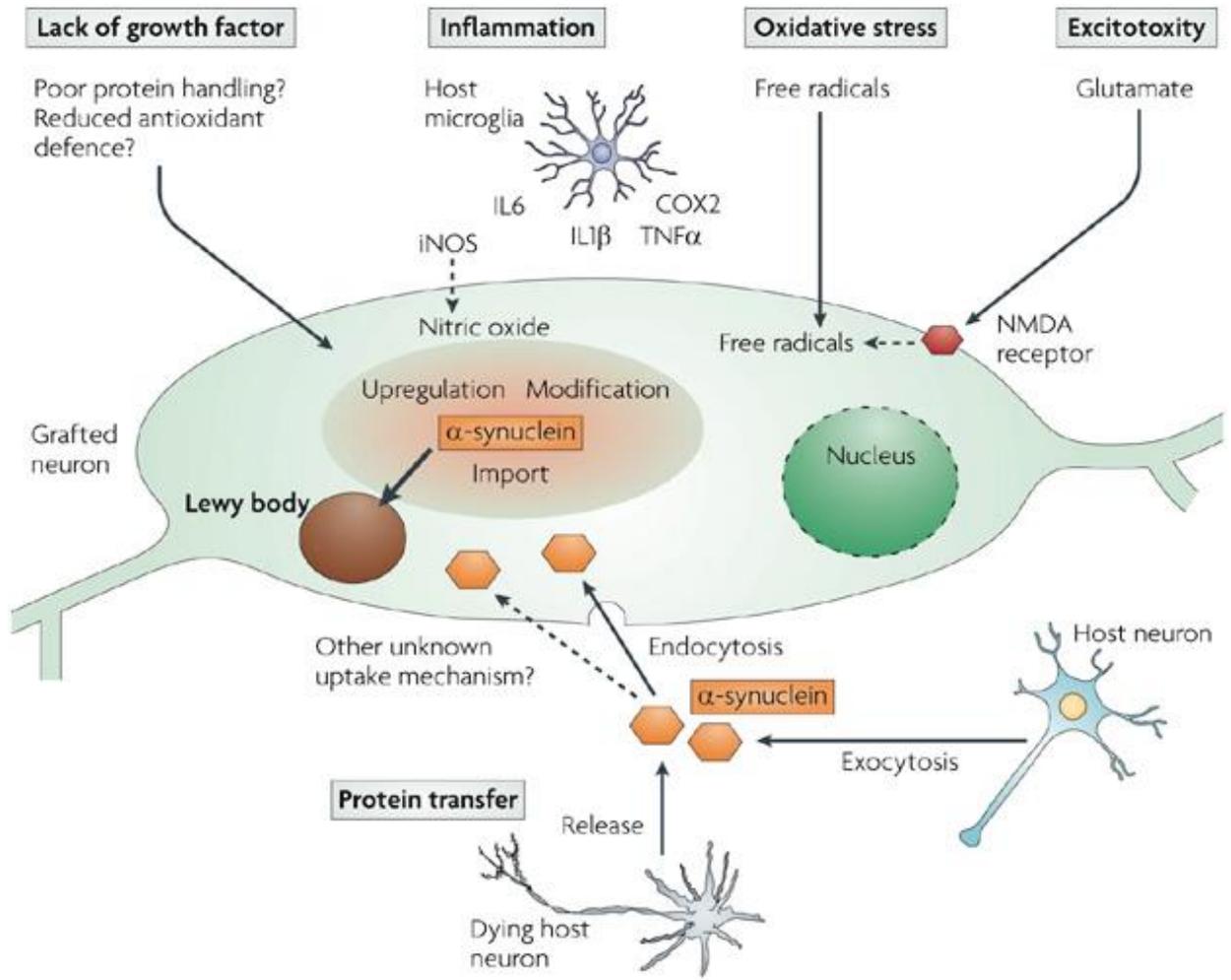
α -Synuclein
11-year-old graft



Ubiquitin
11-year-old graft



Nature Reviews | **Neuroscience**



Nature Reviews | Neuroscience

Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread
 Patrik Brundin, Jia-Yi Li, Janice L. Holton, Olle Lindvall & Tamas Revesz
 Nature Reviews Neuroscience 9, 741-745 (October 2008)

Simple infection by microbes

Simple stimuli

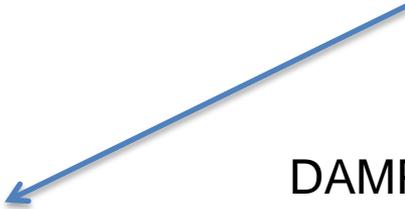
Clear microbes

Host

DAMPs

Tissue stem cells

Repair



Repeated infection



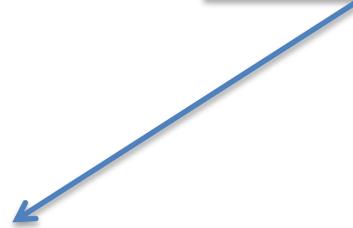
Host



Chronic inflammation



Repeated stimuli



Tissue failure