特別講演

がんのアジュバント免疫療法：有効性の分子基盤 －微生物成分と Toll-like receptor（TLR）－

瀬谷　　司
北海道大学大学院医学研究科　教授・大阪府立成人病センター

始めに：　ウイルス，細菌などの微生物成分は多く受容体を介して樹状細胞を成熟化し，リンパ球の抗体産生，抗原提示，NK 細胞活性化を効果的に誘導する。一方，キノコを含む菌類，藻類などの成分もそれぞれ特異的な樹状細胞応答を誘導する。最近これらの宿主応答は各 TLR の微生物特異的なシグナル系の活性化と細胞応答によることが判明してきた。TLR は哺乳類では 10 種類以上から成る受容体ファミリーである。さらに樹状細胞には種々の subsets があり応答も異なる。TLR は抗体産生，細胞傷害性 T リンパ球（CTL）誘導，NK 活性化などを成分特異的に調節するアジュバントレセプターと考えられる。アジュバントや代替療法の成分はこれまで科学的根拠に乏しい民間療法と軽視されてきたが，これら最近の知見は代替療法に科学的根拠を与えつつある。特に汎用されてきた微生物成分がどの TLR のリガンドであるかはそれらの有効性や適応性と相俟って今後解明されるべき問題である。本講演ではアジュバントや代替療法の成分とそれら受容体の機能について我々の研究成果を総説し，がん，ウイルス感染など難治性疾患への治療応用への適用の可能性を論じる。

PAMP 提示仮説：　感染において微生物は宿主に無い特有な分子パターン(pathogen-associated molecular pattern, PAMP) を樹状細胞に提示しこれを活性化させる。次に樹状細胞は微生物抗原を提示し, リンパ球を活性化する(抗原提示) 。PAMP 提示, 抗原提示の 2 段階反応がスムーズに進んだ場合, 宿主免疫はアナジーに陥ることなく, 強力な免疫応答を惹起する。PAMP 提示を欠く（例としてがん）場合, 抗原応答は不全になりやすい。PAMP 提示から樹状細胞成熟化の過程を自然免疫と通称するが, 多少の語弊をはばからず自然免疫を概観すると以上のような仮説が容認されるように見える。樹状細胞に発現する PAMP のレセプターのうち代表的なシグナルレセプターが TLR である。この他に微生物のパターン認識受容体としてはレクチン系，インテグリン系などの受容体ファミリーがある。本講演では TLR 活性化と樹状細胞の成熟化の様式の多様性を示し，代替療法への適用を解説する。

TLR と樹状細胞応答：　一般に樹状細胞の微生物応答は多様で多彩である。樹状細胞の成熟化も単純に画一化できない。これは，1）DC に複数の subset があり均一でないこと，2）DC の表現する TLR の repertoire も subset ごとに異なること, 3）各 TLR のシグナル伝達系が TLR ごとに相違すること，の 3 点に集約される。ヒトとマウスの TLR の機能的相違もあるが，TLR ノックアウトマウスの結果は概ねこの概念を支持している。従って微生物はそれぞれ異なった TLR セットを介して，遭遇した樹状細胞を活性化し特有の成熟ステージに向かわせるという構図が感染免疫の初期応答として想像される。この応答は宿主免疫を強力に増強するため，非感染性成分で免疫活性化を代行させて治療を指向する概念は是認される。では何を如何なる疾患にどのように用いるのが適性か？

TLR-アダプター分子によるシグナル選別：　我々はヒト TLR の単クローン抗体を順次作製し，ヒ

ト DC subsets における TLR の分布，機能，局在等を解析してきた。また，TLR のアゴニスト刺激による細胞応答が TLR とそのアダプター分子群の組合わせによって選択されうるものであることを示してきた。ヒト DC の活性化ステージ，サイトカイン(IL-12, IL-6, TNF-α など)，ケモカインの分泌プロフィールを規定するのはこの TLR-アダプターの組み合わせによる事象かも知れない。最近, MyD88 以外に TICAM-1(TRIF) という TLR-アダプターが発見され，TLR が TICAM-1 と会合した場合，骨髄性樹状細胞は interferon(IFN)-β を優位に発現することが判明した。樹状細胞の成熟化はこの 2 種のアダプターMyD88 と TICAM-1 の協調作用によって特有の活性化プロフィールが付与される。さらに MyD88 と類似の機能アダプターMal/TIRAP，ごく最近発現された TLR4 に特異結合するアダプター TICAM-2 の計 4 種のアダプターが TLR との相補性，機能との相関が明らかにされるに到っている。例えば MyD88 を欠く樹状細胞は CTL 誘導能を著しく損なう。また，TICAM-1 欠損は Type1 IFN を誘導できず, NK 活性化に支障をきたすことが推定される。これらの知見は DC の先行的活性化が TLR とアダプターによって誘起され，獲得免疫を起動する要因になることを支持する。代替療法の成分がどの TLR とアダプターを使うかが分かれば如何なる疾患にどのように用いるのがよいかの試金石となる。これら基礎知見から難治性疾患対策への解説を試みる予定である。