

特定非営利活動法人 日本免疫学会  
平成 23 年度 Tadamitsu Kishimoto International Travel Award  
研究発表報告書

申請者氏名	今西 貴之	会員番号	0024625
申請者の所属・職名	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫シグナル研究グループ 研究員		
出席会議名	Toll2011 Meeting		
発表論文タイトル	A novel nucleic acid sensing mechanisms in T cells		

実施結果:

私は5月4日から5月7日までイタリアのRiva del Gardaで開催されたToll2011 Meetingに参加させて頂きました。Toll MeetingはToll様受容体の研究が最盛期の2004年にスタートした学術集会ですが、Toll様受容体（TLR）のリガンドとシグナル伝達機構の理解が近年、急激に進んだため、今年の会議ではTLRよりも比較的研究の歴史が浅く、未解明な部分の多いNOD様受容体（NLR）やInflammasomeを扱ったトピックの方が多く感じられました。新規Inflammasomeの同定の話やNLRとTLRのクロストークの話など興味深い発表が多く行われました。

Blanderは生菌特異的なPathogen-associated molecular pattern（PAMPs）としてmRNAを同定し、Phagocytosisされた後の生菌由来のmRNAがPhagolysosomeから細胞質にleakすることにより、NALP3を活性化し、IL-1bの産生を誘導するデータを示し、生菌が死菌よりも免疫賦活作用が強いメカニズムを分子レベルで説明しました。これと関連してFitzgeraldは腸管出血性大腸菌（EHEC）由来のDNAとRNAのPhagolysosomeから細胞質へのleakにはTLR4刺激によって誘導される1型IFNシグナルが必須であることを見出し、さらにはNALP3とAIM2のヘテロダイマーが細胞質にleakしたDNA/RNAのハイブリッドを認識するという仮説モデルを提唱して、会場を大いに盛り上げました。GolenbockはマラリアのHemozoinがマラリアDNAと結合した状態でendosomeのTLR9によって認識された後に、Phagolysosomeから細胞質にleakして、細胞質のDNAセンサーを活性化する一連の経路を明らかにしたデータを示しました。

Flavellは消化管上皮細胞に高発現するNLRP6がIL-18の産生を介して腸管の微生物叢のバランスを制御していることを明らかにし、NLRP6を欠損させたマウスでは自然発生的に腸管への炎症細胞の動員が起こることにより、DSS誘導性の大腸炎への感受性が高くなるデータを示しました。

これまでのTLRをはじめとした病原体センサーの研究は死菌や単離した病原体の構成成分に対する受容体の同定や細胞内シグナル伝達経路の解明が活発に行われてきましたが、今回の学会ではより生理的条件に近い生きた病原体に対する免疫応答を分子レベルで解析した研究が多く見受けられ、TLRと細胞質内センサーのクロストークなどの複雑で巧妙な免疫応答の一端が明らかになり、自然免疫の研究がまたさらに次の段階に進んだことが感じられました。