

自然免疫の記憶 - 訓練免疫とエピゲノム変化

○石井 俊輔

(理化学研究所・開拓研究本部)

Covid19 パンデミックが始まってまもなく、BCGを接種している国では感染者数、死者数が少ないことが指摘され、これまでにそれを否定する報告も含め様々な報告がなされて来た。もしBCGがCovid19を抑制する効果があるとするれば、それは科学的に根拠のあることなのかは重要な点で、本講演ではそれに関連する自然免疫記憶についてお話ししたい。BCGは当然Covid19の抗原を含んでいないので、この現象はBCGによる自然免疫の活性化が長期間持続しているためとも考えられる。

免疫系は、マクロファージなどが関与し、感染直後に働く自然免疫系と、その後機能して、T細胞、B細胞が関与する獲得免疫系から成る。一度感染した病原体を記憶して、再感染の際に速やかに対応することは免疫系の特徴で、獲得免疫には長い寿命を持つ記憶B細胞、記憶T細胞による記憶が存在する一方、自然免疫には記憶がないとされて来た。しかし自然免疫のみを有する植物や昆虫にも免疫記憶に似た現象が存在し、自然免疫にも記憶が存在するのではないかと議論されて来た。そして動物細胞でも、ヘルペスウイルス感染がバクテリアに対する抵抗性を高めることが報告された。それに続いて、自然免疫系のNK細胞には寿命の長い細胞が存在すること、マクロファージの活性化は複数の病原体に対する抵抗性を高めること、マウスにBCGを投与すると、バクテリアや真菌に対する抵抗性が上昇することなどが報告された。さらにオランダのMi-Hi Netea博士のグループは、これらの自然免疫の活性化の持続による病原体に対する抵抗性の上昇について「Trained immunity、訓練免疫」という言葉を提唱した。一方免疫学分野では、従来通り「自然免疫の記憶」という言葉を使用する研究者も多いのが現状である。しかし、この現象はメカニズムが不明なため、一般には受け入れられない状態が長らく続いていた。

私達は一連の研究により、この現象が感染によるエピゲノム変化が長期間持続するためであることを明らかにすることができた。マクロファージでは私達が解析していたATF7という転写因子が一群の自然免疫系遺伝子に結合し、H3K9ジメチル化酵素G9aを運び転写を抑制すること、病原体感染によりATF7がp38でリン酸化されると、このG9aと共に遺伝子からはずれ、H3K9m2レベルが低下し、転写が誘導されること、そして病原体が無くなっても、このエピゲノム変化が長期間持続し、病原体への抵抗性を高めることを明らかにすることができた。本講演では、このメカニズム解明の詳細について紹介したい。