

LPS(リポポリサッカライド)と自然免疫

はじめに

LPSとは、大腸菌やサルモネラ菌などのグラム陰性菌の細胞壁を構成する成分です。日本語では“リポ多糖”と言い、糖脂質になります。また、LPSが様々な毒性を示す生物活性を有することから、内毒素(=エンドトキシン)と呼ばれることもあります。毒性も含め、LPSには様々な生理活性があります。本稿では、LPSの生理活性をご説明するとともに、それに関わる新しい自然免疫の機序をお示しします。そして最後に、自然免疫を利用したLPSのワクチンアジュバントとしての可能性について少しご紹介します。

LPSの構造

LPSは構造的に、大まかに“多糖部分(親水性部分)”と“リピドA(親油性部分)”に分かれます¹⁾。多糖部分は、さらに2つの部分、“コア”および2-6個の糖が重合した“O抗原多糖側鎖”で構成されています。O抗原はご存じの通り、大腸菌(鶏で病原性の強い株はO78抗原の株が多いですね)やサルモネラ菌(鶏卵由来で食中毒を起こして問題となるのはO9抗原のサルモネラ・エンテリティディスですね)の血清型の分類に用いられます。一方、リピドAは、グルコサミンに12-16のC残基が連なった脂肪酸が2つ結合した構造をしています(図1)。通常は、O抗原側鎖が外に突き出た形で細胞壁に組み込まれていますが、溶菌すると遊離して、生体内で様々な生理活性を示します。

LPSの生理活性

①内毒素としての毒性

LPSは内毒素としての活性がよく知られています¹⁾。内毒素活性は、そのほとんどがリピドAにより発現します。最も知られているのが“エンドトキシンショック”であり、致死性の作用です。細菌(グラム陰性菌)感染末期の菌血症で起きるショックです。エンドトキシンショックでは、多量のLPSに反応してマクロファージから産生さ

れる炎症性サイトカイン(腫瘍壊死因子 α (TNF α)、インターロイキン1(IL-1)など)により、血管内の血液凝固や血管透過性が高まり、血圧が低下して末梢循環不全に陥りショック状態となります。

②発熱原性

また、LPSには発熱原性があります。LPSの作用で各種細胞から産生されたIL-1、IL-6、TNF、インターフェロン(IFN)などが血流に乗って脳に運ばれると、脳の細胞からプロスタグランジンE₂が産生され、体温調節機能のある下垂体視床下部に作用して、発熱を起こすと考えられています。

③免疫増強作用

①、②のような書き方をすると、LPSには生体に有害な作用があるように見えますが、LPSの刺激により細胞から産生され、有害な作用を及ぼす物質、インターロイキン、インターフェロンや腫瘍壊死因子などは、本来は免疫に際して働く物質で、サイトカインと呼ばれるものです。すなわち、LPSによりサイトカインが不適切に作用すると有害となるのですが、適切に働くと、免疫増強作用を示します。

以前より、実験的にLPSを投与された動物は、投与後24時間から数日間、投与したLPSとは抗原的に関係のない病原微生物に対しても抵抗性を持つことが知られていました。近年、その機序が自然免疫にあることが分かってきました。

自然免疫

自然免疫とは、病原体が体内に侵入したときに、最初に発動する免疫機構のことです。これまでは、病原体が体内に侵入すると、マクロファージや樹状細胞といった貪食細胞がその種類にかかわらず病原体をとらえ、破壊するとともに病原体の情報を獲得免疫の主体となるT細胞へ渡すと考えられていました(図2)。すなわち、自然免疫とは貪食細胞が手当たり次第に病原体を貪食すること

されていました。その後の免疫反応(獲得免疫のT細胞)にバトンタッチするために、情報を提供するだけの存在が貪食細胞でした。

ところが近年、細胞上には病原体の成分を見分ける幾つかの受容体(Toll様受容体:TLR)が存在し、病原体をとらえたら、その成分ごとに効果的な初期の免疫反応を引き起こしつつ、情報はT細胞へ渡していることが分かったのです²³⁾。

TLRに認識される病原体の成分とは、多くの病原体が共通に持っているようなものです。例えば、あらゆるグラム陰性菌が持つLPS、細菌の多くが持つ線毛の成分フラジェリン、ウイルス特有の配列をしたRNAやDNAなどです。LPSはTLR4、細菌やマイコプラズマの細胞壁構造であるリポ蛋白はTLR1,2,6、フラジェリンはTLR5に認識され、主に炎症性サイトカインであるTNF α 、IL-6、IL-12が放出されます(図3)。炎症性サイトカインとは、その名の通り、炎症を引き起こすサイトカインで、血管の細胞に作用して血管を拡張し血管透過性を高めて(血管から液体が浸み出しやすくして)白血球を感染局所へ集めやすくします。白血球が集まればそこにある病原体を早く処理できます。そうして続く獲得免疫が発動するまで病原体を足止めします。血管が膨れて、体内に血液成分が浸みでているため、表皮からみると赤く腫れて見えるのです。ですから、その作用が病原体の存在する局所だけでなく、菌血症などで全身に起きれば血圧が下がってショックが起きるのです。

なお、ウイルスの二本鎖RNAはTLR3、一本鎖DNAや病原体特有のCG塩基配列(CpG)はTLR7,9に認識され、主に抗ウイルス作用のあるIFNが放出されます。

自然免疫を利用したLPSのアジュバント活性

このように、LPSは自然免疫を介した免疫増強作用を示します。また、LPSを介した免疫作用は非特異的な炎症反応と白血球の活性化なので、最近、ワクチンのアジュバントとしての可能性が注目されています。

LPSでエンドトキシン・ショックを引き起こしては元も子もありませんので、アジュバントとして使いたい場合はそれを少し化学的に改変し、モノフォス・リピッドA(MPL)と呼ばれるものにして用います。これは毒性がほとんどなく獲得免疫を誘導するので、現在、既に幾つかのワクチンに使われています。一例を挙げますと、ヒトパピローマウイルスワクチン(子宮頸がんワクチン)のサーバリックスなどです。

哺乳動物と比較して、鶏ではLPSの毒性に対して耐性の高いことが知られています。理由は解明されていないのですが、TLR4がLPSを認識した後の、細胞内での情報伝達経路が哺乳類には2種類ありますが、鶏には1種類しかなく、そこに何らかの違いがあるのかも知れません⁴⁾。

毒性に耐性が高いということは、免疫増強作用としての機能を利用しやすいということでもあります。

例えば、鳥インフルエンザ⁵⁾やニューカッスル病不活化ワクチン⁶⁾でLPS(市販品を使用)のワクチンアジュバント効果が報告されています。

また、冒頭にも述べましたが、LPSのO抗原はそれぞれの菌の血清型分類に用いられており、その名の通りワクチン抗原として有用です。すなわち、鶏では、LPSそのものが、大腸菌やサルモネラなどのワクチン抗原となりかつアジュバント効果を示す可能性もあるかも知れません。

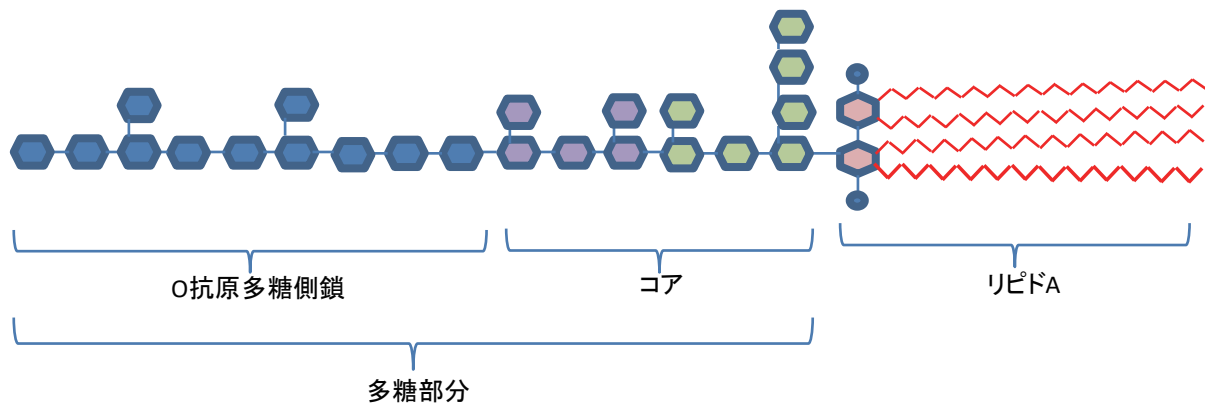
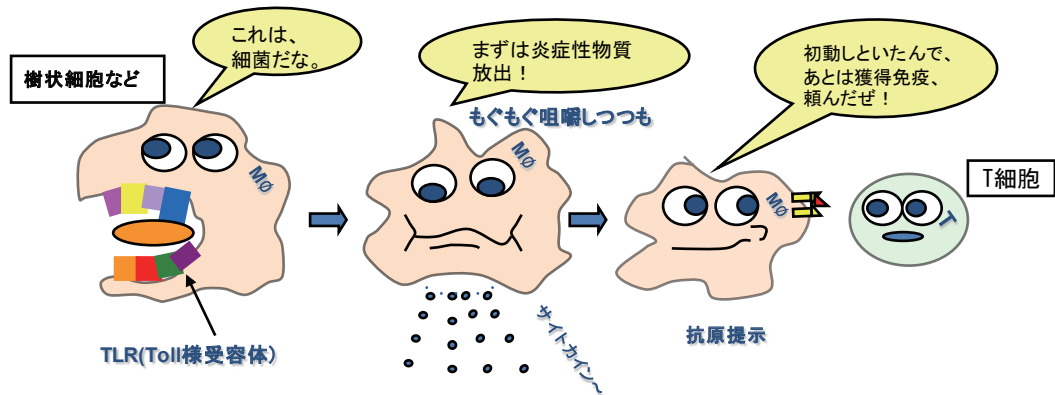
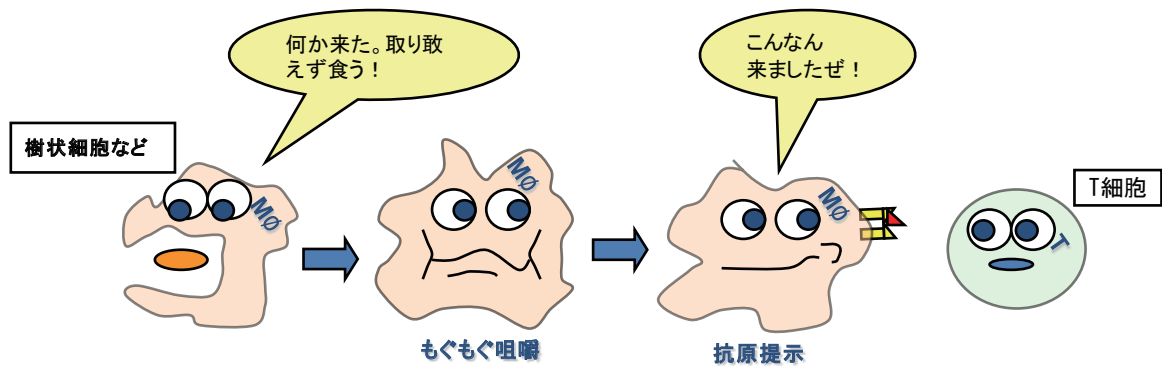


図1 LPSの構造



参考資料

- 1) 戸田新細菌学 第31版. 南山堂. 208-212
- 2) 松本美佐子. Toll様受容体の機能. 生化学. 2009, 第81巻, 156-64
- 3) 審良静男. 免疫システムの常識を覆した「Toll様受容体」. ヘルシスト. 平成23年, 210号, 2-7
http://www.yakult.co.jp/healthist/210/img/pdf/p02_07.pdf
- 4) A. M. Keesstra et. al. Unique properties of the chicken TLR4/MD-2 complex: selective lipopolysaccharide activation of the MyD88-dependent pathway. The Journal of immunology. 2008, 181, 4354-4362
- 5) M. St. Paul et. al.. Effects of ligands for toll-like receptors 3, 4, and 21 as adjuvants on the immunogenicity of an avian influenza vaccine in chickens. VIRAL IMMUNOLOGY. 2014, 27, 167-173
- 6) L-P. Tseng et. al. Effect of lipopolysaccharide on intranasal administration of liposomal Newcastle disease virus vaccine