

恩賜賞 受賞者 審良静男



専攻学科目 免疫学

生年月日 昭和二八年一月二七日

略歴 昭和五二年 三月 大阪大学医学部医学科卒業

同 五九年 三月 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了

同 五九年 三月 医学博士

同 六〇年 三月 米国カリフォルニア大学バークレー校免疫学部研究員

同 六二年 六月 大阪大学細胞工学センター助手

平成 七年 五月 大阪大学細胞生体工学センター助教

同 八年 一月 兵庫医科大学教授

同 一一年 四月 大阪大学微生物病研究所教授（現在に至る）

医学博士審良静男氏の「自然免疫による 病原体認識とシグナル伝達」に対する授 賞審査要旨

免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫に分けられる。獲得免疫は、T細胞やB細胞においてDNA再構成という手段で、無限といえる多様性をもった受容体が形成され、病原体、外来異物、非自己成分を認識するシステムであり、脊椎動物に特異的に認められる。一方、自然免疫は下等動物から高等動物すべてにあまねく存在するシステムで、これまで非特異的免疫とも呼ばれ単に食細胞による病原体の貪食・処理にかかわるものと考えられてきた。しかし、最近Toll-like receptors (TLRs) の発見、機能解析を通じて自然免疫が極めて特異的に病原体と自己を区別しうることが明らかとなってきた。TLRの研究は、一九九六年に獲得免疫を持たないショウジョウバエの研究からToll受容体が真菌に対する感染防御に極めて重要な役割を果たしていることをフランスのHoffmannらが明らかにしたことによって発する。翌年、米国のJanewayのグループは、Tollのヒトホモログ (human Toll; TLR4) の存在を、一九九八年末には

米国のBeutlerらは、リポ多糖 (LPS) 低応答性マウスの原因遺伝子の探索からTLR4がグラム陰性菌のLPSを認識することを報告した。審良氏は、一二種類存在するTLRの各ノックアウトマウスの作製を通じて、それぞれのTLRがどのような病原体構成成分を認識するかを明らかにし、TLRファミリーの病原体認識受容体としての役割を決定づけるとともに、そのシグナル伝達経路の全貌を世界に先駆け解明した。特に、審良氏によるTLR7,9が病原体のRNA, DNAをそれぞれ認識するという発見は、高い評価を得ている。この発見は、TLRを介する自然免疫の活性化が、獲得免疫の成立に重要な役割を果たすことを証明するとともに、癌免疫療法やアレルギー疾患治療に対する核酸製剤の臨床応用に理論的基盤を与え、その臨床応用にさらなる拍車をかける結果となっている。また、この発見は、このときまで細菌認識だけに関わると考えられていたTLRがウイルスの認識にも関わることの最初の証明となった。また、従来まで病原体に特異的に存在する分子だけがTLRによって認識されているという概念を大きく変え、核酸のような宿主と病原体にも存在する分子もTLRの認識分子となりうることを示した。これは、後のTLR7,9の自己免疫疾患への関与の研究へ発展している。上記に述べたように、TLRの発見およびその機能解析を通じて、自然免疫にも病原体の侵入を直接感知する受容体が存在

しており、病原体の構成成分（リポ多糖、リポ蛋白、DNA配列、RNA配列など）を認識した後、侵入してきた病原体に対する生体防御反応が誘導されることが明らかとなった。免疫細胞でもいわゆる食細胞とよばれるマクロファージ、白血球細胞、樹状細胞にTLRが強く発現しており、体内に侵入してきた病原体を貪食したのち消化処理する際に、同時にTLRを介して炎症反応や免疫反応が引き起こされる。さらに、重要なことは、このTLRによる病原体の認識が、T細胞やB細胞を中心とする獲得免疫の発動をも誘導することである。このようなTLRが病原体認識とその後の獲得免疫の誘導に必須であるという発見は、従来の獲得免疫系を中心とした免疫学の理論的背景を根底から見直さなければならぬ状況を作り上げた。さらには、種々の免疫疾患の病因・病態解明や、癌やアレルギーなどに対する免疫療法に対しても従来の考えを修正しなくてはならない状況となっている。審良氏は、上記の自然免疫の重要性の確立に多大な貢献をなし、その業績に対して、二〇〇四年にフランスのJules Hoffmann、米国のBruce Beutlerとともに、ドイツ最高の国際的医学賞であるロベルト・コッホ賞を授与された。彼の一連のTLRに関する研究成果は世界的に極めて高い評価を受けており、キーストーン・シンポジウム、ゴードン・カンファレンス、ノーベルフォーラム、米国、フランス、オーストラリアをはじめとする各国

の国内免疫学会および感染症学会、さらに各種の自然免疫関連の国際学会等において、これまで多数の特別講演や招待講演を行ってきた。トムソン・サイエンティフィック社の調査では過去一〇年間の掲載論文の引用回数が、二〇〇四年以降、免疫学の分野で世界のトップとなっている。また、二〇〇四から二〇〇五年の間に発表された論文のなかで著しく高い被引用回数（上位〇・一％）を持つ論文数（Hot Paper数：一一編）においても自然科学分野全体で世界一に輝いた。

主な著書・論文の目録

〔原著論文〕

1. Adachi, O., Kawai, T., Takeda, K., Matsumoto, M., Tsutsui, H., Sakagami, M., Nakanishi, K., and Akira, S. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1 and IL-18-mediated function. *Immunity* 9 : 143-150, 1998
2. Takeda, K., Takeuchi, O., Tsujimura, T., Iami, S., Adachi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Yoshikawa, K., Terada, N., and Akira, S. Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK- α . *Science* 284 : 313-316, 1999
3. Kawai, T., Adachi, O., Ogawa, T., Takeda, K., and Akira, S. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity* 11 : 115-122, 1999
4. Hoshino, K., Takeuchi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Ogawa, T., Takeda, Y., Takeda, K., and Akira, S. TLR4-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J. Immunol.* 162 : 3749-3752, 1999
5. Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T., Sanjo, H., Takada, H., Ogawa, T.,

- Takeda, K., and Akira, S. Differential roles of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. **Immunology** 11 : 443-451, 1999
6. Hemmi, H., Takeuchi, O., Kawai, T., Kaisho, T., Sato, S., Sanjo, H., Matsumoto, M., Hoshino, K., Wagner, H., Takeda, K., and Akira, S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. **Nature** 408 : 740-745, 2000
7. Hemmi, H., Kaisho, T., Takeuchi, O., Sato, S., Sanjo, H., Hoshino, K., Horiuchi, T., Tomizawa, H., Takeda, K., and Akira, S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7-MydD 88-dependent signaling pathway. **Nat. Immunol.** 3 : 196-200, 2002
8. Yamamoto, M., Sato, S., Hemmi, H., Sanjo, H., Uematsu, S., Kaisho, T., Hoshino, K., Takeuchi, O., Kobayashi, M., Fujita, T., Takeda, K., and Akira, S. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR 2 and TLR 4. **Nature** 420 : 324-329, 2002
9. Yamamoto, M., Sato, S., Hemmi, H., Hoshino, K., Kaisho, T., Sanjo, H., Takeuchi, O., Sugiyama, M., Okabe, M., Takeda, K., and Akira, S. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway. **Science** 301 : 640-643, 2003
10. Yamamoto, M., Sato, S., Hemmi, H., Uematsu, S., Hoshino, K., Kaisho, T., Takeuchi, O., Takeda, K., and Akira, S. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. **Nat. Immunol.** 4 : 1144-1150, 2003
11. Yamamoto, M., Yamazaki, S., Uematsu, S., Sato, S., Hemmi, H., Hoshino, K., Kaisho, T., Kuwata, H., Takeuchi, O., Takeshige, K., Satoh, T., Yamaoka, S., Yamamoto, N., Yamamoto, S., Muta, T., Takeda, K., and Akira, S. Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein IkB ζ . **Nature** 430 : 218-222, 2004
12. Kawai, T., Sato, S., Ishii, K.J., Coban, C., Hemmi, H., Yamamoto, M., Terai, K., Matsuda, M., Inoue, J., Uematsu, S., Takeuchi, O., and Akira, S. Interferon- α induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. **Nat. Immunol.** 5 : 1061-1068, 2004
13. Kato, H., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Uematsu, S., Matsui, K., Tsujimura, T., Takeda, K., Fujita, T., Takeuchi, O., and Akira, S. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. **Immunology** 23 : 19-28, 2005.
14. Kawai, T., Takahashi, K., Sato, S., Coban, C., Kumar, H., Kato, H., Ishii, K.J., Takeuchi, O., and Akira, S. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I and Mda 5-mediated type I interferon induction. **Nat. Immunol.** 6 : 981-988, 2005
15. Ishii, K.J., Coban, C., Kato, K., Takahashi, K., Torii, Y., Takeshita, F., Ludwig, H., Sutter, G., Suzuki, K., Hemmi, H., Sato, S., Yamamoto, M., Uematsu, S., Kawai, T., Takeuchi, O., and Akira, S. A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. **Nat. Immunol.** 7 : 40-48, 2006
16. Kato, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Matsui, K., Uematsu, S., Jung, A., Kawai, T., Ishii, K.J., Yamaguchi, O., Otsu, K., Tsujimura, T., Koh, C.S., Reis e Sousa, C., Matsuura, Y., Fujita, T., and Akira, S. Differential roles of MDA 5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. **Nature** 441 : 101-105, 2006
17. Uematsu, S., Jang, M.H., Chevrier, N., Guo, Z., Kumagai, Y., Yamamoto, M., Kato, H., Songgava, N., Matsui, H., Kuwata, H., Hemmi, H., Coban, C., Kawai, T., Ishii, K.J., Takeuchi, O., Miyasaka, M., Takeda, K., and Akira, S. Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c (+) lamina propria cells. **Nat. Immunol.** 7 : 868-874, 2006

【総論】

1. Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T. Toll-like receptors : critical proteins

- linking innate and acquired immunity. **Nat. Immunol.** 2 : 675–680, 2001
2. Takeda, K., Kaisho, T., and Akira, S. Toll-like receptors. **Annu. Rev. Immunol.** 21 : 335–376, 2003
 3. Akira, S. Toll-like receptor signaling. **J. Biol. Chem.** 278 : 38105–38108, 2003
 4. Akira, S., and Takeda, K. Toll-like receptor signaling. **Nat. Rev. Immunol.** 4 : 499–511, 2004
 5. Akira, S., Uematsu, S., and Takeuchi, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell** 24 : 783–801, 2006