

特集 1 型糖尿病の成因と病態

1 型糖尿病発症とウイルス感染症，自然免疫

会田 薫¹⁾，小林哲郎²⁾

1)山梨大学 医学部 第3内科
2)冲中記念成人病研究所

急性発症1型糖尿病，劇症1型糖尿病の発症は，特有の遺伝因子を背景にエンテロウイルスなどのウイルス感染が引き金となり，自然免疫に続いて獲得免疫が活性化し， β 細胞が破壊されることがわかってきた．この意味でいずれの病型も自己免疫機序により糖尿病が起こるといえる．

はじめに

1型糖尿病は特有の遺伝因子を背景に，免疫反応，環境因子により膵 β 細胞の廃絶が起こる疾患である．環境因子としては，ウイルス感染が重要であるが，食物因子，成長，毒素なども挙げられている．本章では，ウイルス感染と引き続く免疫反応，とくに自然免疫反応と1型糖尿病発症との関連について最近の知見をもとに解説する．

ウイルス感染と自然免疫反応¹⁻⁴⁾ (図1)

免疫機構は自然免疫と獲得免疫の2つに大別される(表1)．感染初期に迅速で重要な反応を示すのが自然免疫であり，主にマクロファージ，樹状細胞などの抗原提示細胞により担われている．細菌，ウイルス，寄生虫などの病原体の初期認識，病原体の貪食・消化，そして，その後の炎症反応の惹起や獲得免疫の誘導に重要な役割

を果たしている．自然免疫において，ウイルスの核酸や細菌の細胞壁成分，鞭毛成分などの病原体構成成分の分子構造 (pathogen associated molecular patterns ; PAMPs) はその受容体 (pattern recognition receptors ; PRRs) により認識される．ウイルス核酸を認識する主要な PRRs は Toll-like receptors (TLRs) と RIG-I-like receptors (RLRs) である．一方，獲得免疫は，B細胞やT細胞などのリンパ球により担われており，特異性の高い抗原認識と免疫記憶を有しているが，その成立には日数がかかる(表1)．

TLR3, 8, 9は主に抗原提示細胞に発現しており，細胞表面またはendosomeにおいてそれぞれ異なる核酸を認識する．TLR3は二本鎖RNAを，TLR7は一本鎖RNAを，TLR9は非メチル化DNAを認識している．細胞内に侵入したウイルスの核酸あるいは細胞内で合成された核酸はRLRsによって認識される．RLRsは免疫担当細胞に限らず広範囲の細胞に発現しており，RIG-I (retinoic acid inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation associated gene 5, *IFIH1* 遺伝子産物), LGP2 (laboratory of gene physiology 2) が知られている．RIG-IはRNAの5'末端にリン酸基が3つ付加した5'-

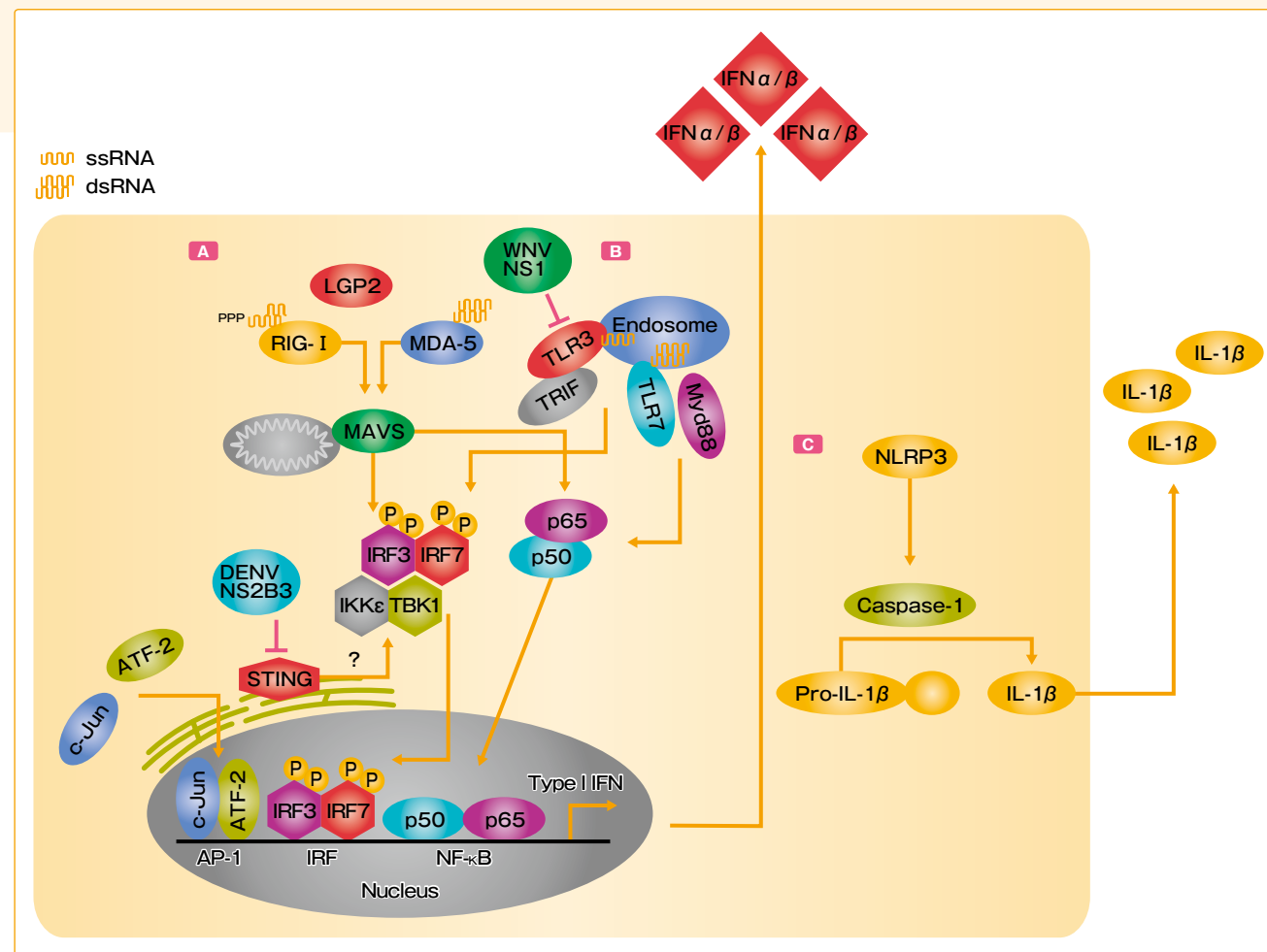


図1 自然免疫反応(文献54)
ウイルスRNAは細胞内ではRIG- IやMDA5により認識され (A)，endosomeではTLR3により認識される (B)．その後，転写因子であるIRF3/IRF7/NF- κ Bの活性化が起こり，1型IFNの転写が起こる．

表1 自然免疫と獲得免疫

	自然免疫	獲得免疫
	迅速な反応	日数がかかる
担当細胞	単球，マクロファージ，樹状細胞，好中球	T細胞，B細胞
認識機構	病原体構成成分の分子構造 (pathogen associated molecular patterns ; PAMPs)	蛋白質・ペプチドの詳細な分子構造，エピトープを認識
受容体	TLR, RLR, NLR, DAI (遺伝子再構成を行わない)	T cell receptor, B cell receptor (遺伝子再構成が起こる)
特異性	特異性低い	特異性高い
免疫学的記憶	なし	あり

triphosphate構造や短い2本鎖RNAを認識し，MDA5は2 kbpを超える比較的長い二本鎖RNAを認識するといわれている．LGP2はRIG-IとMDA5経路を促進する働きをすることが示された．また，MDA5は自己免疫疾患の発症に関与していることが報告されている⁵⁾．

これらのPRRsによりウイルス核酸が認識されると，転写因子であるIRF-3, IRF-7, NF- κ Bが活性化され1型インターフェロン (IFN) (IFN- α , β) が産生される．分泌された1型IFNは周囲の細胞のIFN受容体に結合し，Janus kinase (JAK) -signal transducer and activator