

Innate and Acquired Immune Responses Mediated by Nod proteins

いのはら なおひろ

猪原 直弘

Naohiro Inohara, PhD
Research Associate Professor
Department of Pathology,
University of Michigan Medical School,
MS-I 3218
1150 W. Medical Center Dr.
Ann Arbor, MI 48109
U.S.A



- 学歴： 1986年3月 静岡大学理学部生物学科 卒業
- 1986年4月～1988年3月 大阪大学理学研究科前期博士課程生化学専攻
- 1988年4月～1991年3月 大阪大学理学研究科後期博士課程生化学専攻
理学博士
- 職歴：
- 1991年4月～1994年3月 自治医科大学大学生化学教室助手
- 1994年4月～1996年6月 日本医科大学老人病研究所生化学部門
- 1996年2月 Postdoctoral Fellow, Department of Pathology,
University of Michigan
- 1998年2月 Assistant Research Scientist, Department of
Pathology, University of Michigan
- 2004年9月 Research Associate Professor, Department of
Pathology, University of Michigan
- 現在に至る
- 所属学会： 1986-1996, 1998-現在 日本生化学会
1998-現在 American Society for Cell Biology

Innate and Acquired Immune Responses Mediated by Nod proteins

Naohiro Inohara (University of Michigan Medical School, Department of Pathology)

Nods are intracellular proteins that play in key regulatory roles in pathogen responses and cell death. Nod1 and Nod2, two Nod family members, are involved in host recognition of bacterial components. Genetic variations in the Nod1 and Nod2 genes are associated with susceptibility to several human diseases including Crohn's disease and allergic diseases. Whereas Nod1 is ubiquitously expressed in multiple tissues including intestinal epithelial cells, Nod2 is expressed highly in APCs and Paneth cells. Mouse models showed that Nod2 provides the first defense line against intestinal *Listeria* infection, whereas Nod1 appears to be critical at a later stage during bacterial infection. However, the mechanisms by which Nods protect hosts from *Listeria* infection are poorly understood. Here we show that both Nod1 and Nod2 stimulation induce innate immune genes in intestinal epithelial cells. Intraperitoneal Nod1 stimulation induced recruitment of acute inflammatory cells, which was abolished in Nod1^{-/-} mice. Nod1 stimulation induced massive production of chemokines but poorly TNF, IL-1, IL-12 and IFNs, suggesting that the primary role of Nod1 is to induce the recruitment of immune cells. Nod1 stimulation with a T-cell dependent antigen enhanced acquired immune responses, although no direct induction of co-stimulatory molecules in APCs or lymphocyte proliferation by Nod1 stimulation was detected. The adjuvant activity of Nod1 ligand was absent in Nod1-deficient mice. These results indicate that Nod1 functions as a pathogen recognition molecule to induce expression of molecules involved in the early stages of the innate immune response. Furthermore, Nod1 can act as an adjuvant for secondary IgG responses to T-cell dependent antigens through a mechanism that appears to be different from those for TLRs. Together with these findings, the role of Nod molecules in local and systemic immunity as well as in human diseases will be discussed.

Nod タンパク質による自然免疫・獲得免疫応答

猪原直弘 (ミシガン大学)

Nod タンパク質は、病原応答性や細胞死の調節で中心的な役割を果たしている細胞質因子群である。このうち、Nod1、Nod2 は細菌成分の認識に関わる。ヒトNod1、Nod2 の遺伝子変異はクローン病やアレルギー性疾患といったいくつかの疾患の罹患性と関連する。Nod1 が腸上皮細胞などの多くの細胞で発現しているのに対して、Nod2 は抗原提示細胞(APC)やパネート細胞で高発現している。遺伝子欠損マウスの解析から、Nod2 はリステリア感染に対する腸管における最初の防御ラインとして働くのに対して、Nod1 はさらに同細菌の後期感染の防御で重要な役割を果たしているらしい。腸上皮細胞は Nod1、Nod2 刺激により、ケモカイン分泌などの自然免疫応答を誘導する。腹腔での Nod1 刺激では好中球の呼び寄せを誘導するが、一般的炎症性サイトカインであるTNF、IL-1、獲得免疫で重要な IL-12、IFNなどを誘導するものではない。また、Nod1 刺激物質は、TLR 刺激性細胞成分同様に抗原特異的 IgG 生産を促すが、APC の成熟やリンパ球の増殖・分化を直接誘導するものではない。従って、Nod1 は、TLR のものと異なる未知の機構で、抗原特異的 IgG 生産を促進するものと思われる。本会では、これらを踏まえて、Nod タンパク質の局所・全身性免疫における役割についての最新の知見を紹介するとともに、疾患との関係を議論する。