

受賞講演 1

宿主細菌感染防御における Nod1/Nod2 の役割

金 倫基

University of Michigan Medical School, Department of Pathology

自然免疫系は、微生物への曝露早期から応答する第一線の生体防御機構である。近年、この自然免疫系が獲得免疫系の誘導にも重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。自然免疫系では、膜結合型のTLRファミリーや細胞質内に存在するNLRファミリーなどの受容体（PRRs）が、微生物成分（PAMPs）を認識することで細胞内シグナル伝達系を活性化し、炎症性サイトカインや抗菌ペプチドなどの産生を誘導し、生体防御に携わる。TLRと、NLRファミリーであるNod1とNod2は、炎症性サイトカイン産生において相乗的に働くことが知られている。一方で、LPSなどのTLRリガンド刺激による単球やマクロファージからの炎症性サイトカインの過剰産生は、組織傷害や敗血症ショックなどの危険性を併せ持つ。生体はこの防衛策として、リガンド曝露後に一時的な不応答（トレランス）を誘導し、炎症性サイトカインの過剰産生を防いでいる。しかしながらこのトレランスによって、今度は逆に微生物感染に対する生体の応答性を低下させてしまう恐れがある。生体はこのジレンマにどう対応しているのだろうか。今回私たちの研究では、LPSなどの微生物リガンドに曝露されることによって、TLR応答性の低下したマクロファージにおいて、Nod1とNod2の応答性が保持されていることを明らかにした。また、あらかじめLPSに曝露されたマウスにおいて、細胞内寄生細菌である*Listeria monocytogenes*による全身感染時の細菌の排除に、Nod1とNod2が必須の役割を果たしていた。さらに、多くの菌に恒常的に曝露されている（トレランスの起こっている）腸管においても、Nod2が病原菌排除に必要であることを見出した。以上のことから、Nod1とNod2は、TLRシグナルの低下した状態における微生物の認識と宿主の生体防御に重要であることが示唆された。

The Role of Nod1/Nod2 in Host Defense against Microbial Infection

Yun-Gi Kim

University of Michigan Medical School, Department of Pathology

The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 and the Toll-like receptors (TLRs) activate defense signaling pathways in response to microbial stimuli. However, the role of Nod1 and Nod2 and their interplay with TLRs during bacterial infection remains poorly understood. Here, we report that bone marrow-derived macrophages made insensitive to TLRs by previous exposure to microbial ligands remained responsive to Nod1 and Nod2 stimulation. In vivo, bacterial clearance upon systemic infection with *L. monocytogenes* was critically dependent on Nod1 and Nod2 when mice were previously exposed to TLR ligands such as lipopolysaccharide. Furthermore, we found a critical role for Nod2 in host defense in the intestine where macrophages are known to be tolerant to TLR stimulation. Thus, Nod1 and Nod2 are important for microbial recognition and host defense under conditions in which TLR signaling is reduced.