

免疫システムの新たな実体：基本免疫と獲得免疫

日本医科大学微生物学免疫学教室

高橋 秀実

Key words: innate immunity, acquired immunity, CD1 molecule, T cell receptor, gene-rearrangement

はじめに

高病原性を有し高い致死率を持つトリ型インフルエンザウイルスの出現が世界を震撼させている。古来中国ではこうした流行性伝染病のことを「疫」と呼び、我々の体内にはこうした「疫」から「免」れるための仕組み、即ち現代における「免疫システム」が構築されていることが指摘されていた。当初この「免疫」システムに対する研究は、様々な病原体と特異的に結合しそれらを中和・不活化する血清中の「抗体」を中心に解析が進められたため、「免疫学」は「血清学」の進展とともに発達してきた。また、こうした「抗体」は陽性荷電を帯びた血清蛋白質であるグロブリン分画、特にその亜分画である γ -グロブリン分画に属することが明らかとなり、この γ -グロブリン、別名「免疫グロブリン (Immunoglobulin: Ig) とそれら「抗体」が特異的に認識する異物分子である「抗原」の構造を解明するとともに、抗原特異的な「抗体」を産生するための仕組みを明らかにすることが「免疫」学の最大のテーマと考えられてきた。同時にこうしたテーマを解明するための手段として、様々な「蛋白科学」およびその構造を支配する「分子遺伝子学」や「分子生物学」の発達に伴って、「抗原特異性 (specificity)」ならびに「抗体産生調節」の仕組みの詳細が解き明かされてきた。その中でも1974～1976年にかけて、「遺伝子の再配列 (gene-rearrangement)」によって抗原特異的な「抗体」が産生される機序を利根川が解明(1987年ノーベル医学生理学賞受賞)してからは、類似の手法により「免疫」のもう一つの主軸である「T細胞レセプター」の構造も解き明かされ、免疫学は大きな発展を遂げた。従って20世紀後半は、遺伝子再配列による抗原特異性を獲得するシステムとしての免疫学、即ち「獲得/適応免疫 (acquired/adaptive immunity) (以下「獲得免疫」)」が脚光を浴びた時代ということが

出来る。

これに対し、20世紀末から現在にかけて俄に注目を集めて来たのが、本論文の主題である遺伝子の再配列を殆ど伴わないレセプター群によって構築された「基本/自然免疫 (innate/natural immunity) (以下「基本免疫」)」である。一般にこうした固定型のレセプター群は、異物の構造を詳細に識別することは出来ず、従って、「獲得免疫システム」が示すほどの特異性は持たず、逆に様々な異物抗原に対する交差性を有する。また再配列遺伝子によって細胞内に構築された記憶を持たないため、再度の同一異物侵入に対して「獲得免疫」のように爆発的な増加能もない。それ故、異物抗原の反復刺激による活性化は期待されるものの、「基本免疫」を担う細胞群のクローン化はかなり困難であり、こうした点がその実体の詳細な解析を阻んで来たことも事実である。これら「基本免疫システム」は異物の侵入門戸である皮膚・粘膜組織を主体とした体表面に局在するのに対し、「獲得免疫システム」は主として血液中を中心とした体内を循環するが、最近エイズウイルス (HIV: human immunodeficiency virus) などの様々なウイルスが、たとえ筋肉内あるいは静脈内に接種された場合にも、一度は小腸粘膜上皮に集積されることが明らかとなるにつれ¹⁾、ウイルス感染による「疫」に対し体表面バリアを構築する「基本免疫システム」の重要性が叫ばれるようになってきた。

本論文では、まず従来の「獲得免疫」を担う特異性を獲得した細胞群およびその感染防御における役割を若干概説した後、「基本免疫」を担う細胞群を具体的に列挙するとともに、その異物認識の特性などを紹介し、筆者らの最新の知見をもとに、双方の免疫システムの感染症における意義について再考してみたい。

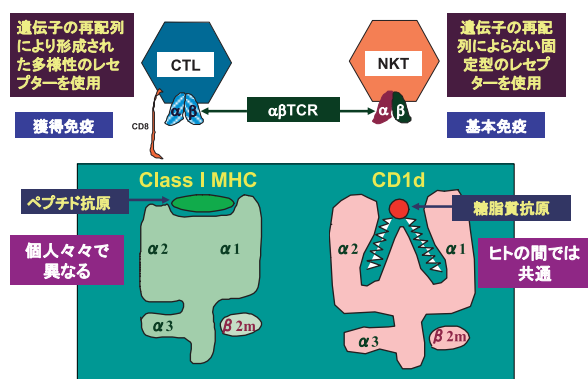
獲得免疫担当細胞とそれぞれの特性

先述したように、獲得免疫はBリンパ球によって産生され病原体への直性結合能を有する特異性の高い

別刷請求先: (〒113-8602) 文京区千駄木1丁目1-5

日本医科大学微生物学免疫学教室 高橋 秀実

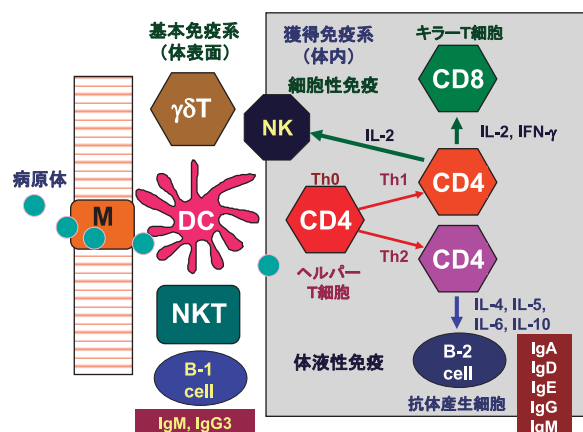
Fig. 1 Class I MHC-restricted CTL and CD1d-restricted NKT



「抗体」を主体とした体液性免疫と感染細胞そのものを特異的に識別しそれらを制御する T 細胞を中心とした細胞性免疫とに大別される。前者抗体は、体内の侵入異物を中和・破壊する IgM と IgG, 異物の粘膜からの侵入を阻止する IgA, マスト細胞からのヒスタミン放出などを介し分泌液の充進やくしゃみなどを誘発し異物の粘膜への接着を阻止する IgE, そして初期抗体としての IgM からより効率のよい IgG あるいは IgA などを産生する過程で一時的に認められる, 試作品抗体とも言うべき IgD の 5 種類に分類される。これらの特異抗体は、先述したように遺伝子再配列により特異抗体産生能を獲得分化した B 細胞 (抗体産生細胞: 形質細胞) により分泌されるが, 我々が先天的に保有する IgM タイプの血液型物質に対する抗体 (自然抗体: natural antibody) やリウマチ因子 (RF: rheumatoid factor), また IgG タイプの抗 DNA 抗体などの自己抗体群を産生する B リンパ球は上記の遺伝子再配列を殆ど伴わない基本免疫系に属するものであることが報告され, 前者の特異抗体産生型 B リンパ球を B-2 細胞, 後者の特殊型 B リンパ球を B-1 細胞として区別する概念が提唱されている²⁾。実際, 我々は最近自己免疫疾患との関連が指摘されているピロリ菌の菌体毒素ウレアーゼが, B-1 細胞を選択的に刺激し RF や抗 DNA 抗体などの特殊抗体群を放出させることを見出した³⁾。

これに対し細胞内における異物情報は, 情報提供分子である MHC 分子とともに細胞表面に提示され, これを胸腺 (Thymus) で MHC からの抗原情報識別法の教育を受け, 遺伝子再構築により形成された $\alpha\beta$ 型レセプターを発現した T 細胞が認識する。一般にこうした遺伝子再構築によるレセプターを発現した獲得免疫系の T 細胞は, その表面に CD8 あるいは CD4 という MHC 分子への結合能を有する分子を表出している。こうした MHC 分子は, 細胞内で産生されたウ

Fig. 2 Elements for innate and acquired immunity



イルスや腫瘍遺伝子由来の異物蛋白情報を提示するクラス I MHC 分子と, 細胞が取り込んだウイルスなどの破壊産物情報を提示するクラス II MHC 分子に大別される。CD8 分子はクラス I MHC 分子との結合能を有するため, それから提示される細胞内情報は CD8 陽性 T 細胞がキャッチし, 異常情報発信源である細胞内遺伝子をアポトーシスにより消去する。一方, CD4 分子はクラス II MHC 分子との結合能を有するため, 細胞外に浮遊する蛋白抗原情報は CD4 陽性 T 細胞により認識され, それらを除去するための抗体産生を B 細胞の分化・増殖を介して促すためヘルパー T 細胞と呼ばれている⁴⁾。

基本免疫担当細胞とそれぞれの特性

こうした体内の異物蛋白情報を提示する MHC 分子の他に, 最近細胞内に潜伏する結核菌やらい菌などの糖で修飾された脂質抗原を提示する分子群の存在が明らかとなってきた⁵⁾。これらの糖脂質抗原提示分子群を CD1 と呼ぶが, その構造はクラス I MHC 分子に酷似していた。CD1 分子により提示された細菌由来の脂質抗原を認識する T 細胞には, CD8 を発現したものもしていないものも認められたが, 抗原を認識する際に従来の T 細胞レセプターと同様の $\alpha\beta$ 型の T 細胞レセプターを使用していた。しかしながら, この CD1 分子拘束性の T 細胞群は, 従来のような遺伝子再配列による多様性に富むレセプターではなく, 比較的固定型の T 細胞レセプターを発現していた。実際, α -Galactose など糖で修飾された Ceramide (α -GalCer) などの糖脂質抗原情報を CD1d 分子を介して受け取る NKT (natural killer T) 細胞のレセプター遺伝子の大部分は, マウスでは V α 14, ヒトでは V α 24 型に固定されていることが報告されている⁶⁾⁷⁾。現在では, まだこうした CD1 分子拘束性の T 細胞レセプターに関する一般的な概念は確立されていないが, これまでの報告からこれらのレセプターは様々な

Table 1 各種 Toll-like receptor (TLR) とその対応する ligand

TLR1	細菌由来 lipoproteins
TLR2	結核菌由来 LAM (lipo-arabino mannan) グラム陽性菌由来 PG (peptide glycan)
TLR3	ウイルス由来二重鎖 RNA (例 poly (I : C))
TLR4	グラム陰性菌由来 LPS (lipo-poly saccharide)
TLR5	細菌由来鞭毛抗原 (flagellin)
TLR6	真菌由来 Zymosan (?)
TLR7/8	ウイルス由来一重鎖 RNA
TLR9	微生物 DNA の CpG モチーフ構造
TLR10	?

脂質抗原を交差性に認識するため特異性は低く、表面に発現している CD8 分子は胸腺で教育を受けたことを反映する CD8 $\alpha\beta$ 型ではなく、粘膜免疫システムにおいて見られる CD8 $\alpha\alpha$ 型であることが判明している。また、この CD1 分子群はクラス I MHC 分子のように個々の人々の間で異なることはなく種族間で全く同一の遺伝形を有し高度に保存されており⁸⁾、その同一の抗原分子が全てのヒトのシステムを同等に刺激することが判明してきた⁹⁾。こうした事実はこれらの CD1 拘束性 T 細胞群が体表面の基本免疫系に属する細胞群であることを物語っている。以上のことを基に、クラス I MHC 分子により提示されたペプチド抗原を認識する CD8 陽性 T 細胞と CD1d 分子により提示された糖脂質抗原を認識する T 細胞（この場合は NK レセプターを発現した NKT 細胞）の差違を Fig. 1 に示す。

以上のような、単一レセプターによる認識抗原の交差性を有し、遺伝子再構成によるレセプター群を伴わず、個体内での MHC 分子拘束性を持たないことを前提に「基本免疫」の構成要素を考えた場合、①上述したような CD1 分子拘束性で糖脂質分子を抗原群とする固定型 $\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプターを発現した T 細胞群 (NKT 細胞を含む)、②微生物由来の反復性構造を識別するレセプターである TLR (toll-like receptor) 群を発現した樹状細胞やマクロファージ群、③ $\gamma\delta$ 型 T 細胞レセプターを発現した MHC などの抗原提示分子の拘束を受けない T 細胞群、④自己抗体や自然抗体産生に関わる B-1 細胞群、そして⑤ NK (natural killer) 細胞、などが基本免疫担当細胞群の対象となるものと想定される。これら基本免疫システムと従来の獲得免疫システムの構成要素を Fig. 2 にまとめた。

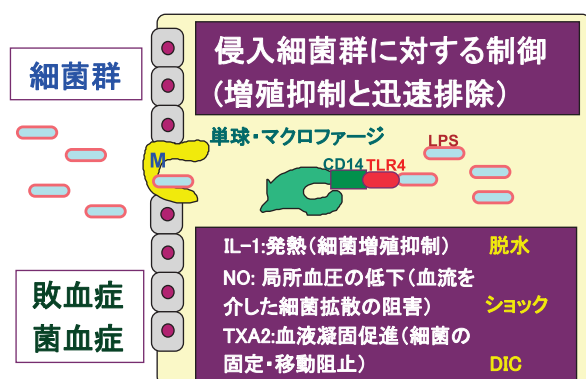
体表面に局在する「基本免疫」構成細胞が認識する抗原群は、体内の「獲得免疫」構成細胞群が認識する抗原群とは様相が異なる。周知の通り、後者の「獲得免疫」によって識別されそれらを活性化させる抗原の

Table 2 基本免疫と獲得免疫の差異

	基本免疫	獲得免疫
主な存在部位	体表面局所 (皮膚・粘膜)	全身性 (血液中、組織中)
担当細胞 (認識レセプター)	樹状細胞 (TLR) $\gamma\delta$ T 細胞 (TCR) CD1 拘束性 T 細胞 (invariant $\alpha\beta$ TCR)	MHC 拘束性 T 細胞 (variable $\alpha\beta$ TCR)
認識抗原	B-1 細胞 (invariant Ig) 脂質・糖脂質 アルカロイド 遺伝子断片	B-2 細胞 (Ig) 蛋白ペプチド 糖蛋白 蛋白レクチン
遺伝子再構成	(-)~(±)	(+)
特異性	(-)	(+)
抗原交差認識性	(+)	(-)
抗原記憶	(-)	(+)
抗原刺激による増殖性	弱い	強い

大半は、遺伝子の産物である蛋白ペプチドである。即ち、遺伝子産物である蛋白抗原群は、細胞内の遺伝子の再構築によって記憶されたレセプター群によって特異的に識別される。これに対し、「基本免疫」システム由来のレセプター群が認識する抗原は、上述したように CD1 分子群が提示する糖脂質抗原群や B-1 細胞が抗体産生の指標とする血液型物質である糖脂質や抗 DNA 抗体が認識する核酸群である。また最近では TLR が認識する抗原の実体が少しずつ明らかとなり、Table 1 に示すようにグラム陰性菌の表面を被う内毒素エンドトキシンの本体である多糖体脂質 LPS (lipo-poly-saccharide) や結核菌表面の LAM (lipo-arabino-mannan)、あるいはウイルス核酸を反映する poly (I : C) や ssRNA などの核酸群が異物認識のアンテナである TLR を介してマクロファージや樹状細胞を刺激・活性化することが判明してきた¹⁰⁾。さらに、粘膜上皮内に多数棲息する $\gamma\delta$ 型 T 細胞は固有のレセプターを介して、エチルアミン等のアルキルアミンなどのアルカロイドやコレステロール前駆体である IPP (iso-pentenyl pyrophosphate) などのアルキルピロリン酸、さらにはこうした構造を内包する骨粗鬆症に対する薬剤群であるアミノビスフォスフォネートを認識し活性化されることが判明してきた¹¹⁾。実際に我々は、経口投与可能なアミノビスフォスフォネート製剤であるリセドロネートによって V γ 2V δ 2 型の T 細胞レセプターを有する $\gamma\delta$ T 細胞が活性化されることを確認している¹²⁾。このように、基本免疫システムが認識する抗原群は従来の獲得免疫系が認識する抗原群とは全く異なり、(糖)脂質、核酸、アルカロイド、アルキルピロリン酸などの核酸・脂質関連物質であることが判明してきた。Table 2 に「獲得免疫」と「基本免疫」との差異をまとめた。

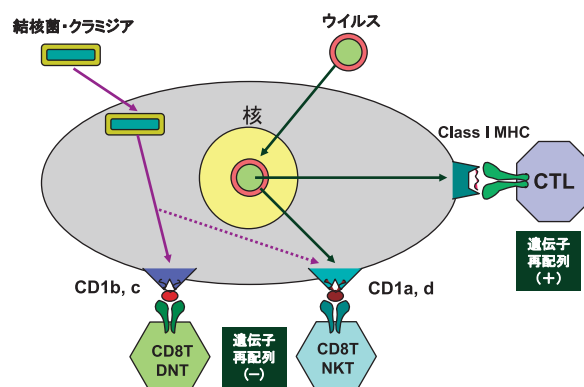
Fig. 3 TLR-dependent defense system against bacteria invasion



病原微生物の侵入に対する基本免疫系と獲得免疫系との連携

それでは次に、体表面の「基本免疫」系と体内の「獲得免疫」系との相互連携作用に関しこれまでに判明している事実に基づき概説してみたい。例えば、腸内に棲息するグラム陰性菌が腸粘膜のバリアを越えて体内に侵入した場合を想定すると、侵入細菌群表面を被うLPSはまず粘膜内に配置されたマクロファージ/樹状細胞群上に発現したアンテナであるTLR4によってキャッチされこれらの細胞群を活性化する。活性化したマクロファージ/樹状細胞群は、侵入細菌の増殖を抑制するため発熱物質であるIL-1を放出し局所の熱産生を亢進させるとともに、抗菌作用を有するNO(一酸化窒素)などを放出する。このNOは局所の血管拡張作用を有するため局所の血圧低下を誘発し、その結果血流速度の低下に伴う血流を介した細菌群の拡散抑制が引き起こされる。また、同時に放出されるトロンボキサンA2やPAF(platelet activating factor)などの作用により、局所に抗菌作用を有する好中球を呼び集めると同時に血小板の凝集を誘発して、細菌を局所に封じ込めようとする。また、同時に破壊された細菌の産物はマクロファージより再度取り込まれ、クラス II MHC 分子からの提示を介してヘルパー T 細胞を活性化し B 細胞による特異抗体の産生を促す。以上の、一連の動きが細菌の侵入に伴って誘発され、その制御活動が行われる。この際、細菌の表面蛋白に対する特異抗体が既に体内に大量に存在する場合には、抗体が直接細菌表面に結合しマクロファージ、好中球上に存在するIgGのFc-レセプターを介してオプソニン効果により効率よく取り込まれ、速やかに貪食排除される。このように、自己増殖性のある細菌群の侵入に対しては、TLRを有する基本免疫系のマクロファージ/樹状細胞群を中心に速やかな排除網が形成され、その拡散ならびに再度の侵入に備え抗体産生を中心と

Fig. 4 Intracellular pathogens and Immunity for controlling them (Speculation)

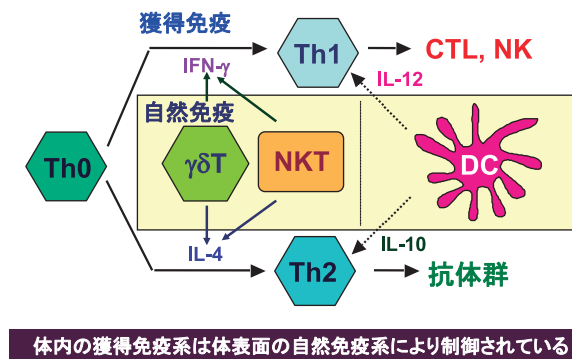


した獲得免疫系が賦活される。通常、遺伝子再構成を伴う特異抗体が産生され放出されるまでに2週間程度を要するので、細菌侵入防御の主体を為すのは基本免疫系であると推測される。以上の様相をFig. 3にまとめた。

これに対し、細胞内での増殖過程を必要とする結核菌やクラミジアなどの細胞内寄生細菌群あるいはウイルス群が侵入した場合には若干様相が異なるものと推測される。前者の細胞内寄生細菌群は、細胞内で細菌自体が複製されるがそれは癌やウイルスのように細胞自体の遺伝子の変化を伴うものではないため、クラス

I MHC 分子からではなく CD1 分子を介して T 細胞に伝達されるか、あるいは感染細胞表面に特殊な脂質・アルカロイドを発現させ $\gamma\delta$ T 細胞による制御を誘発するものと推測される。事実、教室の杉田・川島らは BCG 感染樹状細胞が CD8 陽性 CD1b 拘束性の T 細胞群によって制御されることを見出した¹³⁾。また、細胞内寄生細菌の侵入に伴って $\gamma\delta$ T 細胞が局所に集積することが知られている。一方、細胞内遺伝情報の変化を伴うウイルス感染では、クラス I MHC 分子からの情報提示がなされ、それをキャッチした CD8 陽性 T 細胞はキラー T 細胞としてウイルス感染細胞内の遺伝情報をアポトーシスにより消去するものと推測される。このキラー T 細胞を誘発するためには、B7 のような共刺激分子を多数発現した樹状細胞のクラス I MHC 分子からウイルス抗原が提示されることが必須であるが、全てのウイルスが樹状細胞に感染する訳ではないため非感染樹状細胞によるキラー T 細胞誘導のメカニズムに関しては謎であった。我々は、ウイルス由来の蛋白を取り込んだ樹状細胞をウイルス由来の核酸を代表した Poly (I : C) で TLR3 を介し刺激した場合、クラス I MHC 分子から提示されること、ならびにこの提示樹状細胞によりキラー T 細胞が誘導されることを見出した¹⁴⁾。こうしたメカニ

Fig. 5 Control of acquired immunity by innate immunity



ムにより、様々なウイルスの感染時に特異的キラー T 細胞が誘発されるものと推測される。なお現在我々は、実際にウイルス感染細胞の制御を担う細胞として $\gamma\delta$ T 細胞あるいは CD1 拘束性 T 細胞が重要であること見出し研究を進めている¹⁵⁾¹⁶⁾。Fig. 4に以上の状況をまとめた。

おわりに

以上、病原微生物の侵入部位である体表面の皮膚・粘膜組織には、細胞内遺伝子の再配列に基づく蛋白構造に対する記憶形成ならびに特異性の保持を特徴とする従来の「獲得免疫システム」とは全く異なる、「基本免疫システム」が存在することが次第に明らかとなってきた。この「基本免疫システム」は、遺伝子の再配列による記憶形成を伴わないため異物を特異的に識別することは出来ないが、速やかに異物を体内から排除し全身の恒常性を保つ機能を有している。「基本免疫システム」の認識抗原分子は、異物の構造を決定する「骨格」とも言うべき遺伝子産物としての蛋白質ではなく、その「骨格」の上に構築された脂質及び糖脂質分子や細胞質を動き回る核酸群であった。こうした状況から、「基本免疫システム」は人間の表情や皮膚の状態などから診察を行う医師であり、「獲得免疫システム」は X 線写真の像を基に体内の異常を識別する医師であると譬えることも出来る。これまで、ワクチン等による「獲得免疫系」の強化こそが病原微生物を制御するための最良の政策であると考えられて来たが、もしかしたら初診を担当する「基本免疫系」を常に活性化し、体内外の変化を瞬時にキャッチしその制御を速やかに行う事が、全身の恒常性を維持するためにはより重要なことであるのかも知れない。実際 Fig. 5に示すように、体内の「獲得免疫システム」が体表面に局在する「基本免疫システム」の放出する様々なサイトカインによって制御されている状況が次第に明らかとなってきた。こうした分野の更なる研究が、「基本免疫システム」の恒常的な維持・活性化の方法を提示し、従来の免疫賦活法に加え新たな

な体内システムの強化法が考案され、様々な感染症が征圧される日の訪れることを期待したい。

文 献

- 1) Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, *et al.* : Gastrointestinal tract as a major site of CD4⁺ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998 ; 280 : 427—31.
- 2) Berland R, Wortis HH : Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol* 2002 ; 20 : 253—300.
- 3) Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, *et al.* : Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006 ; 74 : 248—56.
- 4) Takahashi H : Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2003 ; 26 : 309—28.
- 5) Brigl M, Brenner MB : CD1 : antigen presentation and T cell function. *Annu Rev Immunol* 2004 ; 22 : 817—90.
- 6) Gumperz JE, Brenner MB : CD1-specific T cells in microbial immunity. *Curr Opin Immunol* 2001 ; 13 : 471—8.
- 7) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Motoki K, *et al.* : CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997 ; 278 : 1626—9.
- 8) Saito N, Takahashi M, Akahata W, Ido E, Hidaka C, Ibuki K, *et al.* : Analysis of evolutionary conservation in CD1d molecules among primates. *Tissue Antigens* 2005 ; 66 : 674—82.
- 9) Zajonc DM, Cantu C 3rd, Mattner J, Zhou D, Savage PB, Bendelac A, *et al.* : Structure and function of a potent agonist for the semi-invariant natural killer T cell receptor. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 810—8.
- 10) Janeway CA Jr., Medzhitov R : Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002 ; 20 : 197—216.
- 11) Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB : Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea : implications for innate immunity. *Immunity* 1999 ; 11 : 57—65.
- 12) Saito T, Tada K, Shimizu M, Nakamura T, Ito H, Takahashi H : Orally administrated risedronate can commit Vg2Vd2 T cells to IFN-g secreting effectors in patients with osteoporosis. *Biomed Res* 2004 ; 25 : 1—8.
- 13) Kawashima T, Norose Y, Watanabe Y, Enomoto Y, Narazaki H, Watari E, *et al.* : Cutting edge : major CD8 T cell response to live bacillus Calmette-Guerin is mediated by CD1 molecules. *J Immunol* 2003 ; 170 : 5345—8.
- 14) Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K, Takahashi H :

- Polyribonucleosinic polyribocytidylic acid [poly (I:C)]/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 2004 ; 16 : 55—63.
- 15) Kuribayashi H, Wakabayashi A, Shimizu M, Kaneko H, Norose Y, Nakagawa Y, *et al.* : Resistance to viral infection by intraepithelial lymphocytes in HIV-1 P 18-Ii10-specific T-cell receptor transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 316 : 356—63.
- 16) Shinya E, Owaki A, Shimizu M, Takeuchi J, Kawashima T, Hidaka C, *et al.* : Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 2004 ; 326 : 79—89.

New Aspect of Immune System : Innate Immunity and Acquired Immunity

Hidemi TAKAHASHI

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Recently, it has been turned out that our internal defense system is composed of two distinct components; innate/natural immune system and acquired/adaptive immune system. The former innate immunity is principally located at the surface area such as skin and mucosal compartment, while the latter acquired immunity is observed mainly in the circulating blood and lymphoid organs. The critical difference between those two systems exists in the receptors as well as their ligands. Rearranged gene-derived receptors like immunoglobulin (Ig) and MHC molecule-restricted $\alpha\beta$ -type of T-cell receptors (TCR) with high specificities and memories are used to recognize peptide antigens in the acquired immunity, whereas non-rearranged invariant receptors such as toll-like receptors (TLR), $\gamma\delta$ TCR and CD1 molecule-restricted $\alpha\beta$ TCR are employed to detect lipid/glycolipid or nucleic acid-related antigens in the innate immunity. Based on such new findings, the actual roles of immunity are discussed.

[*J.J.A. Inf. D.* 80 : 463—468, 2006]