

病原体認識受容体 TLRs とそのシグナル伝達 Pathogen Recognition Receptors, TLRs and Their Signaling

審良 静男

1. 大阪大学微生物病研究所癌抑制遺伝子研究分野
2. ERATO 科学技術振興機構

Shizuo AKIRA

1. Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
2. ERATO JST

自然免疫は、従来は非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。しかしながら、最近、Toll-like receptors (TLRs) の発見およびその機能解析を通じて、細胞にはもともと病原体の侵入を感知する受容体が存在しており、体内に病原体が侵入してくると、病原体の構成成分によって活性化され、その後の炎症反応や免疫反応が誘導されることがあきらかとなってきた。さらに、自然免疫の活性化が、獲得免疫の成立に必要であることもあきらかとなった。われわれは、Toll-like receptor (TLR) ファミリーやそのシグナル伝達分子のノックアウトマウスを製作することにより、各 TLR ファミリーメンバーが、病原体の構成成分を特異的に認識すること、TLR を介した細胞内シグナルではアダプター MyD88 を介したシグナルが、すべての TLR ファミリーを介した炎症性サイトカインの産生に必須であることを明らかにしてきた。しかしながら同一の細胞においても病原体成分ごとにその最終的な遺伝子発現のパターンが異なることから、TLR ファミリーメンバーごとにそのシグナル伝達経路が微妙に異なることが予想される。実際、われわれは、TLR 4 (LPS がリガンド) シグナルにおいて MyD88 依存性と非依存性の経路が存在し、その機能が異なることを見いだしている。TLR を介した細胞内シグナルでは、MyD88 がすべての TLR を介した炎症性サイトカインの誘導に必須であるが、TLR3 (dsRNA)、TLR4 を介したシグナルでは MyD88 非依存性のシグナルが存在し、IRF-3 の活性化を通じて IFN- β 、IFN 誘導性遺伝子が誘導される。この MyD88 非依存性経路には、新たなアダプター TRIF が必須の役割を果たす。最近、IRF-3 を活性化するキナーゼとして IKK 関連分子である TBK1、IKK ϵ があきらかとなった。TRIF は、TBK1 と TRAF6 をリクルートし、その後、IFN- β や IFN 誘導性遺伝子を誘導する。一方、TLR7 ligand (一本鎖 RNA)、TLR8 ligand (CpG DNA) の刺激では、pDC から多量の IFN- α が産生されるが、この誘導は MyD88 依存性である。最近、pDC からの IFN- α 産生の機構があきらかになりつつある。本講演ではシグナル伝達を中心に最近の成果を述べてみたい。

プロフィール

1977 年大阪大学医学部卒業、大阪大学助手細胞生体工学センター助手、助教授を経て 1996 年 兵庫医科大学教授生化学教授、1999 年より 大阪大学教授微生物病研究所教授。サイトカイン・シグナル伝達機構を転写因子の活性化の観点から研究してきた。最近は、遺伝子改変マウスを用いて個体レベルで、生体防御・炎症反応におけるシグナル伝達を解析している。