

○清水 敏之¹

¹東大院薬

Toll 様受容体(TLR)は病原体の構成成分を認識し免疫応答を活性化するパターン認識受容体の一つのファミリーである。核酸は主要な TLR のリガンドの一つではあるが、核酸そのものは病原体固有のものではないので自己免疫疾患を引き起こす危険性を有する。我々は一本鎖 RNA を認識する TLR7, TLR8 の結晶構造を決定した。両者とも第一、第二というリガンド結合部位をもつ。第一結合部位はヌクレオシド結合部位であり、活性化に必須である。第二結合部位は ssRNA 結合部位であるが、TLR7 と TLR8 では位置が異なる。TLR7, TLR8 はそれぞれグアノシン、ウリジンが結合するが、第二結合部位に ssRNA が結合すると協調的に第一結合部位への親和性が上昇する。構造科学的、生化学的な研究により TLR7, TLR8 は RNA の分解産物由来のヌクレオシドとオリゴヌクレオチドの二重性の受容体であることを意味する。

一方、TLR7, TLR8 は Z-loop と呼ばれる挿入ループを有し、このループの切断が活性化に必須である。我々は Z-loop の切断が受容体の二量体および活性化に必要であることを示した。RNA のプロセッシングや Z-loop 切断が活性化に必要であることは核酸認識 TLR が不必要に活性化することを防ぐ多段階のユニークな制御機構であることを強く示唆するものである。