

Toll 様受容体 (TLR) と自然免疫

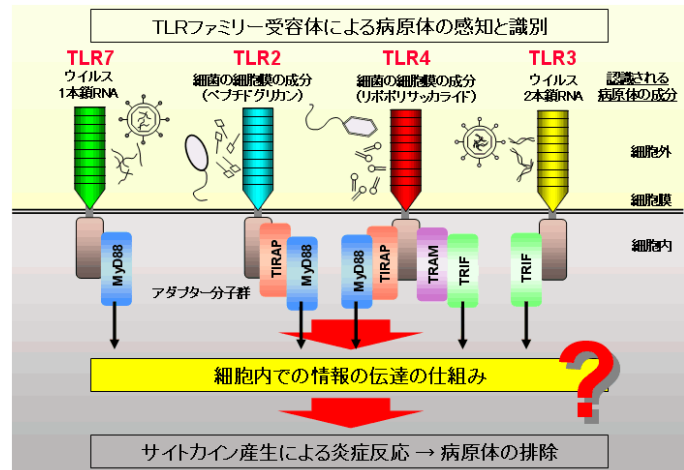
<https://l-hospitalir.github.io>

2019.3

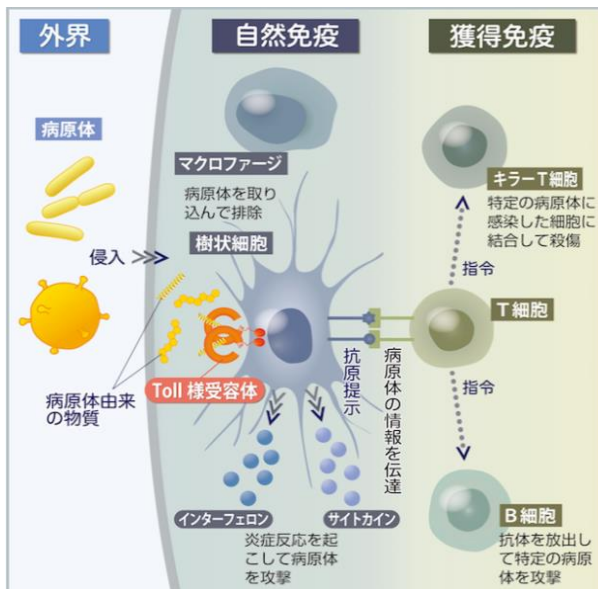
感染対策の基礎知識

#182

【Toll 受容体】^{*1} 腹だけで背中のないショウジョウバエの変異を発見したクリスティアーネ・ニュスライン=フォルハルトが "toll" [独]「**凄**い」と言ったのが語源。Jules Hoffmann がこの変異種のハエはすぐ徹に感染して死ぬのを見、背腹軸形成遺伝子の免疫関与に着目。これと相同の **Toll 様受容体** 遺伝子をヒトで発見したのが Yale 大の C.Janeway と R.Medzhitov^{*2} (1997)。翌年 Bruce Beutler は TLR4 が細菌のエンドトキシン LPS を認識するのを見 **【自然免疫】** 脊椎動物は獲得免疫を持つが下等動物は自然免疫しかない。ヒトでも初期免疫は細胞表面の TLR (toll 様受容体) による自然免疫。ハエの Toll 受容体相同の Toll 様受容体がヒトにもあるのを見出した Janeway らが PAMPs と TLR による自然免疫を提唱、免疫学は大幅に変更された。食食細胞 (マクロファージ) や白血球の細胞膜上の TLR は細胞膜外の **LRR** (leucine-rich repeat) 部分で **PAMPs** Pathogen Associated Molecular Patterns (病原性関連分子配列) を認識、細胞内部分の **TIR** 領域 (Toll/IL-1 receptor domain) に伝達。細胞は **TIR** 領域に MyD88 や TRIF というアダプター分子を動員し NF- κ B や MAP キナーゼ、IRF-3 経路などのシグナル伝達系を活性化、炎症性サイトカインや I 型インターフェロン、ケモカイン、抗食ペプチドの産生を誘導する。病原体を食食した白血球や食食細胞のうちの樹状細胞

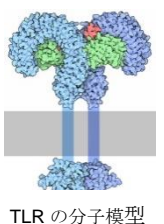


TLR1+TLR2	病原菌のリポ蛋白
TLR2	グラム陽性菌のペプチドグリカン、リポテイコ酸、真菌の多糖、ウイルスの糖蛋白
TLR3	ウイルスの二本鎖 RNA
TLR4	グラム陰性菌の LPS (リボ多糖、内毒素)
TLR5	フラゲリン (グラム陰性菌の鞭毛)
TLR6+TLR2	マイコプラズマのリポ蛋白
TLR7	ウイルスの一本鎖 RNA
TLR8	ウイルスの一本鎖 RNA (ヒト)
TLR9	病原菌の非メチル化 DNA (CpG 配列 ^{*3}) ファゴゾーム (食胞) 内



(dendritic cell) は食べた病原体の断片を細胞表面に出しながらリンパ節に移動。リンパ節には T 細胞が待ち受けていて、抗原提示を受けて各種 Ig 抗体産生などの**獲得免疫**を開始する。現在まで 11 種の TLR が知られており上の表は阪大微研の審良静男 (S. Akira) の改変。【**対ウイルスの自然免疫**】

は ① インターフェロン **INF** ② **NK 細胞** (natural killer cell) ③ マクロファージが主。ウイルスの多くはサイトカインやサイトカインレセプターのアナログ (相同分子) を産生、宿主の免疫応答を攪乱する。また DNA ウィルスは MHC 分子の発現をコントロールする手段を持つ。皮膚を通過したウィルスは **I 型 INF** の **INF α** (白血球型 INF)、**INF β** (繊維芽細胞型 INF)、**INF τ , ϵ** (栄



TLR の分子模型

養膜型 INF)。次いで T 細胞、NK 細胞がウィルスと接触。細胞分裂が起きた後に産生される **II 型 INF** の **INF γ** の産生を誘導する。I 型 INF が誘導する Mx 蛋白質はさまざまな RNA ウィルスの転写を阻害するが DNA ウィルスには無効。

^{*1} <https://youtu.be/iVMIZy-Y3f8> に IMGENEX 社の TLR の動画がある。 ^{*2} TLR 研究は 1996 年真菌に対する免疫作用を発見したジュール・ホフマンと 1998 年 TLR4 の LPS (グラム陰性菌の内毒素) 認識を発見したブルース・ボイトラーは 2011 年ノーベル賞。PAMPs と TLR による獲得免疫の開始を提唱した C. Janeway は癌で 2003 年死去 (60 歳)。 ^{*3} CpG アイランド (CpG モチーフ) とは DNA 塩基配列の中でシトシン C の次にグアニン G がくる配列。p は CG 間のフォスフォジエステル結合。CpG motif は細菌やウィルス由来のもの以外は哺乳類では常にメチル化修飾を受けていて TLR9 のリガンドとして結合しないようになっている。SLE の原因は CpG のメチル化の異常が原因とされる。