

Toll 様受容体 (TLR) と自然免疫

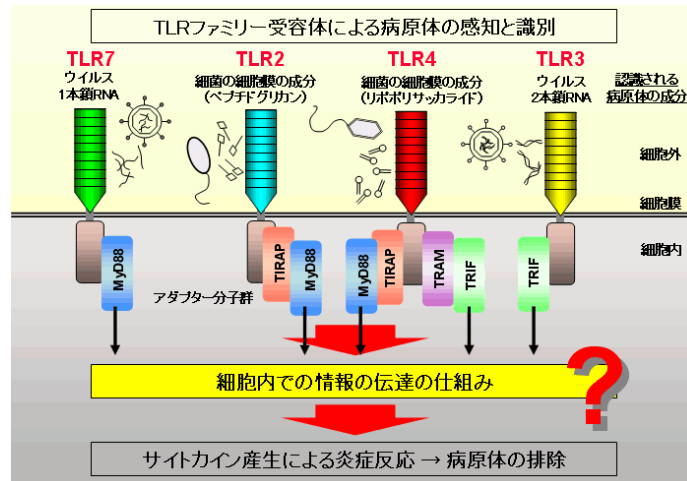
<https://l-hospitalir.github.io>

2019.3

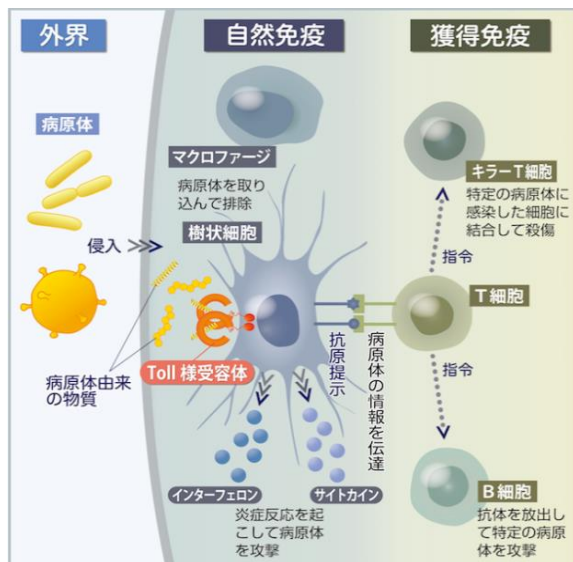
感染対策の基礎知識

#182

【Toll 受容体】ショウジョウバエで腹だけで背中のない奇形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嚙に感染して死ぬのを見て背腹軸形成遺伝子の免疫関与に着目。これと相同のヒト **Toll 様受容体** 遺伝子を Yale 大の C. Janeway と R. Medzhitov が発見 (1997)。翌年 Bruce Beutler は TLR4 が LPS (グラム陰性菌のエンドトキシン) を認識するのを報告。【自然免疫: innate immunity】脊椎動物は獲得免疫を持つが下等動物は自然免疫のみ。ヒトでも初期免疫は細胞表面の **TLR: Toll like receptor** による自然免疫。ハエの Toll 受容体に相同のヒト toll 様受容体を発見した 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。食細胞 (マクロファージ) や白血球細胞膜上の 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 のアダプター分子を動員し NF- κ B や MAP キナーゼ、IRF-3 経路のシグナル伝達系を活性化、サイトカインや I 型インターフェロン、ケモカイン、抗腫瘍ペプチドの産生を誘導。病原体を貪食した白血球や貪食細胞のうち **樹状細胞 (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、抗原提示を受けて各種 Ig 抗体産生の **獲得免疫系 acquired immunity** 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。感染症は宿主の免疫状態で病像が変わり **VZ ウィルスの「初感染」は水痘**。入院例 (他疾患で入院中水痘を発症、発症後 24 時間経過を含む) は **5 類全数 7 日** 報告。再活性化 (再感染?) の **帯状疱疹** は (免疫不全の重症例も) 記載無し。【対ウィルスの自然免疫】は ①インターフェロン **INF** ②NK 細胞 (natural killer cell) ③マクロファージが主。ウィ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。DNA ウィルスの多くは 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** (栄養膜型 INF) が、次いで T 細胞、NK 細胞がウィルスと接触。細胞分裂後に産生される **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。

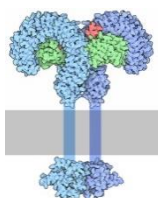


| | |
|-----------|--|
| TLR1+TLR2 | 病原菌のリポ蛋白 |
| TLR2 | グラム陽性菌のペプチドグリカン、リポペプチド、真菌の多糖、ウィルスの糖蛋白 |
| TLR3 | ウィルスの二本鎖 RNA |
| TLR4 | グラム陰性菌の LPS (リポ多糖=内毒素) |
| TLR5 | フラゲリン (グラム陰性菌の鞭毛) |
| TLR6+TLR2 | マイコプラズマのリポ蛋白 |
| TLR7 | ウィルス的一本鎖 RNA |
| TLR8 | ウィルス的一本鎖 RNA (ヒト) |
| TLR9 | 病原菌の非メチル化 DNA (CpG 配列 ³⁾) ファゴゾーム (食胞) 内 |



PAMPs

TLR の分子模型



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** (栄養膜型 INF) が、次いで T 細胞、NK 細胞がウィルスと接触。細胞分裂後に産生される **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。