

# 遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明

研究代表者：審良 静男（大阪大学微生物病研究所癌抑制遺伝子研究分野）

## 講演要旨

### Toll-like receptor ファミリー：その役割とシグナル伝達

大阪大学微生物病研究所 審良静男

哺乳動物では、免疫反応を大きく自然免疫と獲得免疫にわけることができる。獲得免疫では、遺伝子再構成という方法で、B細胞やT細胞上に無数の個々に異なる抗原特異性をもつ受容体を作製し、あらゆる外来抗原に対処する。一方、従来まで自然免疫は、おもにマクロファージ、白血球などによる非特異的な貪食作用による外来異物や病原体の処理システムと考えられていた。しかしながら、この自然免疫にかかわる免疫細胞も、極めて特異的な受容体をもちいて微生物の侵入を認識していることが最近、あきらかになってきた。B細胞やT細胞がなく獲得免疫が存在しない昆虫においても、細菌と真菌に対する認識は異なる細胞膜レセプター（Tollファミリー）によってなされ、それに引き続くNF- $\kappa$ Bの活性化、そして最終的に抗細菌ペプチドと抗真菌ペプチドの誘導がそれぞれ引き起こされ、病原体に対して感染防御が成立する。哺乳動物においてもToll（哺乳動物ではToll-like receptor [TLR]）の存在があきらかとなり、昆虫と同様の病原体認識の仕組みが現在でも機能していることが最近あきらかになった。さらに、哺乳動物ではTLRを介して自然免疫が獲得免疫の成立を支配していることがあきらかになりつつある。TLRは、細胞外領域にロイシン・リッチ・リピートをもち、細胞内領域はIL-1Rと相同性があり、TLRを介するシグナル伝達もIL-1Rシグナルと同様のシグナル伝達分子が利用されている。TLR/IL-1Rは、刺激を受けるとアダプターMyD88を介してIRAK（IL-1 receptor-associated kinase）、TRAF6が活性化され、最終的にNF- $\kappa$ Bの活性化を引き起こす。われわれは、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作製することにより、各TLRファミリー・メンバーの生体内での役割およびそれを介するシグナル伝達機構を解析してきた。本講演では、TLRの役割とそのシグナル伝達についてのとべてみたい。