

## 第40話 エンドトキシンと Toll-like receptor

今回は、エンドトキシンの細胞への作用に関する最近の知見についてご紹介したいと思います。

血管内に侵入したエンドトキシンは、LPS Binding Protein(LBP)と結合し、白血球膜上のCD14まで運ばれます。そして、膜上のCD14にエンドトキシンが結合すると、炎症性サイトカインの産生が起こるとというのが、これまでのエンドトキシンによる炎症の理解でした。しかし、CD14はGlycosylphosphatidyl inositol(GPI)アンカータイプのタンパク質で、細胞内へシグナルを伝えることができません。このことから、白血球膜上には別のエンドトキシン受容体があると考えられてきました。最近、この分野に関連して、国内外で盛んに研究されているのが、Toll-like receptor(TLR)です<sup>1,2)</sup>。

Tollは、ショウジョウバエの発生における背腹軸の決定に必須の因子としてクローニングされました<sup>3)</sup>。さらに、このタンパク質は、真菌や細菌の感染に対する特異的な抗菌物質の産生にも、重要な働きをしていることがわかってきました<sup>4)</sup>。最近、TollのヒトホモログとしてTLRが発見され、すでに6種類が報告されています<sup>2)</sup>。この中でエンドトキシンに関連すると思われるTLRが、TLR2とTLR4です。

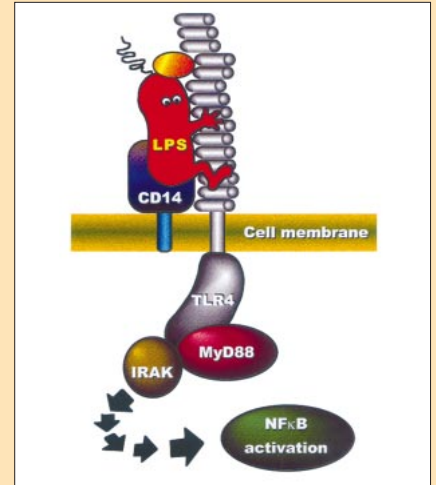
米国の研究グループは、TLR2を発現させた細胞がエンドトキシンに対する反応性を獲得すること、その反応性はCD14の存在で増幅されることを報告しています<sup>5)</sup>。さらに、TLR4を発現させた場合は、TLR2を発現させた場合のようなエンドトキシンに対する反応性の獲得は認められなかったことから、エンドトキシンのシグナル伝達を担う受容体はTLR2であるとしています。

一方、エンドトキシン低応答マウスとして知られているC3H/HeJで、TLR4遺伝子の欠損が認められたことから<sup>6)</sup>、TLR4がエンドトキシンに対する反応性に関与している可能性が示されました。さらに、日本の研究グループが、TLR2並びにTLR4のノックアウトマウスを作製し、各種菌体成分に対する反応性を解析しました<sup>2)</sup>。その結果、エンドトキシンに対する反応性は、TLR2ノックアウトマウスでは野生型と変わらず、TLR4ノックアウトマウスで消失しました。この結果は、エンドトキシンの受容体が、TLR2ではなく、TLR4であることを示しています。

エンドトキシンの真の受容体がTLR2かTLR4かは、まだ結論がでず、今後世界的に論議が盛んになると思われます。エンドトキシンに携わってきた我々にとっても、なかなか興味深いところです。この話題については、欧州/日本チームと米国チームのバトルということになるのでしょうか。

前出の日本の研究グループは、TLR2がペプチドグリカンを認識すること、TLR2及びTLR4の細胞内シグナル伝達機構に必須の因子がMyD88であることなども解明しています。海外の研究者たちは、CD14がエンドトキシンのみならず、ペプチドグリカンをはじめとする細菌細胞壁成分を認識することを報告しています。エンドトキシンが最も強い生理活性物質の一つであるという認識に変化はありませんが、実際の生体内反応は種々の物質が関与した複雑系であり、エンドトキシンの活性自身も修飾された形で現れてくると考えるべきでしょう。

ペプチドグリカンや $\beta$ -グルカンによるエンドトキシン活性の促進、細菌が



持つリポタンパク質によるサイトカイン産生の誘導など、以前から話題になっていたことが、まさに分子生物学のレベルで解明されようとしています。これからはエンドトキシンだけを注目するのではなく、ペプチドグリカンやリポタンパク質など、他の微生物成分も考慮した検討が必要になってくるように思われます。

## 〔参考文献〕

- 1) 赤司 祥子, 三宅 健介: *Molecular Medicine*, 36, 488(1999)
- 2) 竹内 理, 審良 静男: *実験医学*, 18, 343(2000)
- 3) Hashimoto, C. et al.: *Cell*, 52, 269(1988)
- 4) Lemaitre, B. et al.: *Cell*, 86, 973(1996)
- 5) Kirschning, C. J. et al.: *J. Exp. Med.*, 188, 2091(1998)
- 6) Poltorak, A. et al.: *Science*, 282, 2085(1998)

今回は「第41話 エンドトキシン ショック」の予定です。