

DAI (DNA依存性IRF活性化因子; DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors; 別名 DLM-1/ZBP1): 感染免疫の活性化を誘導する最初のトリガーとなるのが、自然免疫系における微生物由来の核酸や脂質などの分子パターンの認識である。Toll様受容体をはじめとする様々なパターン認識受容体が発見される中、細胞質に存在するDNAを認識する受容体分子の1つの候補として同定されたのがDAIである。DAIは細胞質に局在し、D3と呼ばれる領域を主体としてB型DNAと結合する。DAIはおそらく多量体形成を行うことで、TBK1 (TANK-binding kinase 1) キナーゼやIRF-3転写因子がリクルートされ、その結果、IRF-3がリン酸化され、核移行することでI型IFN遺伝子発現が誘導される。一方で、DAIはRIP1 (receptor-interacting protein kinase 1) と会合することで、NF- κ B経路の活性化も誘導されることが報告されている。このようなDAIの役割は、L929マウス線維芽細胞や内皮細胞など特定の種類の細胞に限られていることを示唆する結果も得られており、少なくとも他の細胞質DNA認識受容体が存在していることが予想されている。

(高岡晃教 北海道大遺制研)

ISG15 (Interferon-stimulated gene 15 kDa): インターフェロン刺激で誘導される分子量約15kDaの分子として同定されたためISG15と名付けられた。ユビキチンがふたつ連結したような立体構造をもつ。ISG15のタンパク質発現は厳しく制御されており、通常の状態では細胞内に発現していないがインターフェロン (IFN) やリポ多糖体 (LPS)、ウイルス感染などの刺激により急速に発現誘導されることが知られている。タンパク質のユビキチン修飾は、主にプロテアソームによるタンパク質分解に寄与していることは広く知られている。同様にISG15も多数の基質タンパク質に付加されることが知られている。しかしながらISG15修飾 (ISGylation) がもたらす生理的な役割はほとんど知られていない。

(奥村文彦 北海道大院医)



SP-A/D (肺サーファクタント蛋白質 A および D): 肺サーファクタントは、肺胞II型細胞で合成され、肺胞腔に分泌される脂質蛋白質複合体で、肺胞虚脱を防ぐことによって安定な呼吸を維持する。肺サーファクタントには、親水性のSP-A (surfactant protein A) とSP-D、および、疎水性のSP-BとSP-Cの4種類の特異蛋白質が存在する。コレクチンに属するSP-AとSP-Dは、コラーゲン様ドメインとC型レクチンドメインを有しており、SP-Aが花束様の18量体、SP-Dが十字架様の12量体を呈する。細菌やウイルスに結合するとともに、肺胞マクロファージとの相互作用を介して、炎症と細菌貪食を制御しており、常に病原微生物侵入の危険に曝されている気道・肺胞系における生体防御の第一線を担っている。

(黒木由夫 札幌医大)

Toll-like receptor (TLR): Toll-like receptors (TLRs) はN末に複数のleucine-rich repeats (LRR)、C末にToll-IL-1 homology domain (TIR) をもつI型の膜蛋白質である。膜外のLRRで微生物の特有な成分 (パターン分子と呼ばれる) を認識し、細胞質内のTIRでアダプター分子と結合してシグナルを伝達して、炎症性サイトカイン、ケモカイン、IFN- α/β などの産生を誘導する。樹状細胞やB細胞では、NK細胞の活性化、細胞傷害性T細胞の誘導、CD4+T細胞の活性化や抗体産生などのリンパ球応答を誘導する。これらのTLR応答は自然免疫から獲得免疫に至る生体防御の起動に必須である。TLRsは細胞傷害の際に遊離する内因性分子の認識にも関与し、広義の免疫アジュバントの受容体でもある。

(瀬谷 司 北海道大院医微生物)