

1. TLRファミリーとウイルス感染

植松 智, 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

細菌やウイルス, 寄生虫などの異物が体内に侵入した際にそれを排除しようとするシステムとして免疫系が存在する. この免疫系は自然免疫と獲得免疫からなる. T細胞やB細胞などによる獲得免疫系に比べて非特異的であると思われていた自然免疫系について近年TLR (Toll-like receptors) の発見を通じて大きな進展が見られた. TLRは当初細菌の菌体成分を認識すると考えられていたが, ある特定のTLRファミリーメンバーはウイルスの構成成分を認識しI型IFNを誘導してウイルスに対する免疫応答を行っていることが分かった. 自然免疫の活性化の研究により, ウイルス感染時のTLRによる感染防御機構が明らかとなってきた.

はじめに

病原体が生体に侵入すると, 免疫系はそれらの病原体をすみやかに識別し排除する. 哺乳類では免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫に分けることができる (図1). 獲得免疫では, 遺伝子再構成という方法で無数の個々に異なる抗原特異性を持つ受容体がT細胞やB細胞表面に発現され, あらゆる未知の外来抗原に対処する. 一方自然免疫は主にマクロファージ, 樹状細胞, ナチュラルキラー細胞などによって担われる. 最近まで自然免疫は, 非特異的な貪食作用によって病原体に対処するだけで, 獲得免疫が活性化されるまでの一時しのぎ的な役割しかしていなかった. しかしながら, この自然免疫に関わる免疫細胞もきわめて特異的な受容体を用いて微生物の侵入を認識していることが分かってきた. B細胞やT細胞がなく獲得免疫が存在しない昆虫でも, Tollと呼ばれる受容体が真菌を特異的に認識し, それに引き続くNF- κ Bの活性化によって抗真菌ペプチドが誘導され, 真菌に対する感染防御が成立することが1996年に明らかとなった. そして, 自然免疫系しか存在しない無脊椎動物や植物も十分に感染を防ぐシス

テムを発達させてきたことが分かってきた. その翌年には, 哺乳類においてもTollの存在 (Toll-like receptor, TLR) が明らかとなり, 自然免疫担当細胞の活性化の主要な部分はTLRを介して行われることが判明した¹⁾. 発見された当初, TLRは主に細菌菌体成分を認識するものとして考えられていたが, いくつかのTLRファミリーがウイルスの構成成分を認識していることが明らかになってきた. また, ウイルス感染の際に産生されるtype I インターフェロン (IFN) がTLRを介して誘導されるものがあることも分かってきた. 本稿ではTLRによるウイルス感染防御機構に関し

	自然免疫	獲得免疫
担当細胞	マクロファージ 樹状細胞 NK細胞	B細胞 T細胞
受容体	再構成しない	再構成する
認識機構	病原体に特有な 分子構造の認識	抗原特異的な認識

図1 自然免疫と獲得免疫

哺乳類では免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫に分けることができる. 獲得免疫では, 遺伝子再構成という方法で無数の個々に異なる抗原特異性を持つ受容体がT細胞やB細胞表面に発現され, あらゆる未知の外来抗原に対処する. 一方自然免疫は主にマクロファージ, 樹状細胞, ナチュラルキラー細胞などによって担われ, 病原体に特徴的な分子構造を認識する.

連絡先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
TEL: 06-6879-8303
FAX: 06-6879-8305
E-mail: uemattsu@biken.osaka-u.ac.jp

て、最近の知見を交えて概説する。

Toll-like receptor

TLR は、細胞外領域にタンパク質間の相互作用に関わるモチーフであるロイシンリッチリピート (LRR) を持つ。また、細胞内領域はインターロイキン1レセプター (IL-1R) の細胞内領域と相同性を持つ Toll/IL-1R 相同領域 (TIR ドメイン) を有する。MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM といった細胞内のアダプターも TIR ドメインを持っている (図 2)。リガンドが TLR に結合すると、(TLR 3 以外の) 全ての TLR に共通なアダプターである MyD88 が TIR ドメインを介して TLR と結合し、セリン/スレオニンキナーゼの IL-1 receptor associated kinase s (IRAKs) を活性化する。その後、IRAKs は TNF receptor associated factor 6 (TRAF6) と相互作用し、I κ B kinase (IKK) 複合体を活性化させる。IKK 複合体は I κ B をリン酸化して degradation を誘導し、転写因子の NF- κ B を核に移行させる (図 3)。この MyD88 を介する経路は TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカイン産生に必須で、MyD88 依存的な経路とよばれている¹⁾。

哺乳類の TLR は、哺乳類には存在しないが病原体でよく保存された特徴的な構造 (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) を認識して細菌、真菌、寄生虫、ウイ

ルスなどの様々な病原体の侵入を感知する。TLR は現在までに11種類がデータベース上で報告されており¹⁾、その大部分はリガンドが同定されている (図 3)。

まず、TLR4 がグラム陰性細菌の細胞壁成分である lipopolysaccharide (LPS) のシグナル伝達に必須の分子であることが明らかになった。TLR4 は単独で LPS のシグナルを伝えることができず、MD-2 と呼ばれるアクセサリー分子を必要とする。TLR2 はグラム陽性菌の細胞壁に存在するリポタイコ酸やペプチドグリカン を認識する。TLR2 は、TLR1 や TLR6 とヘテロダイマーを形成し、細菌のリポペプチドの微細な構造の違いを認識し分ける。TLR5 は細菌鞭毛構成蛋白であるフラジェリンを認識する。さらに、細菌の DNA も TLR のリガンドとして作用しうることが分かってきた。CpG DNA は細菌のゲノム DNA の特徴的な配列でメチル化されていない CpG 配列がある頻度でくりかえされている。哺乳類のゲノム DNA では CpG 配列の頻度が少なく高頻度にメチル化されているため、免疫賦活作用はない。一方、細菌の CpG DNA は宿主の免疫を活性化させることが以前より知られていた。TLR9 が細菌の CpG DNA を認識することが明らかになった²⁾。

TLR は細菌の菌体成分のみならず、真菌や原虫の構成成分も認識することが報告されている²⁾。

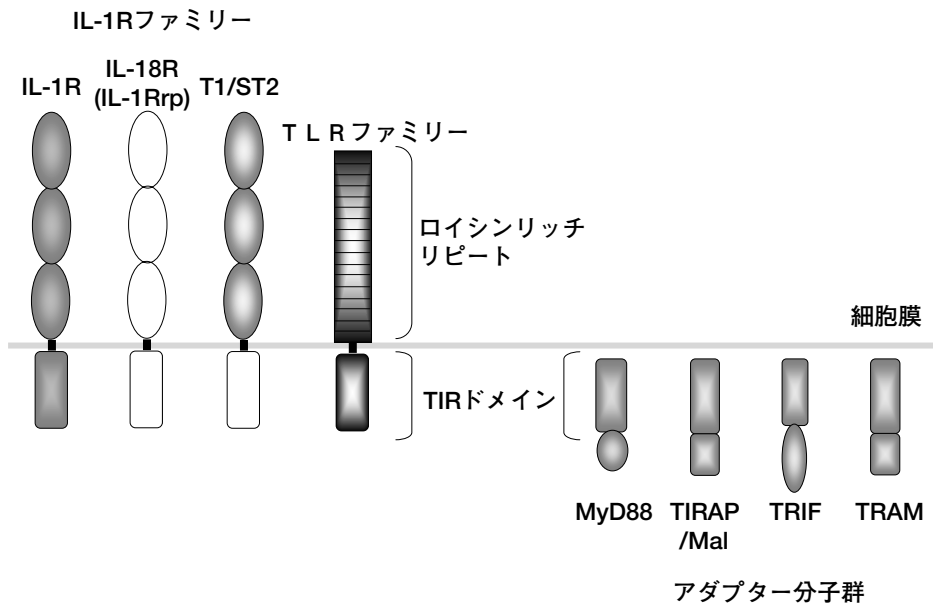


図 2 TLR/IL-1R ファミリー

TLR は細胞外にロイシンリッチリピートを持つ。TLR と IL-1R の細胞内領域は相同性を持ち TIR (Toll/IL-1R相同性) ドメインと呼ばれる。TIR ドメインを有する受容体は大きなファミリーを形成しており、類似した細胞内シグナル伝達経路を利用していると考えられる。MyD88, TIRAP/Mal, TRIF, TRAMといったTLRの細胞内のアダプター分子もTIRドメインを持っている。

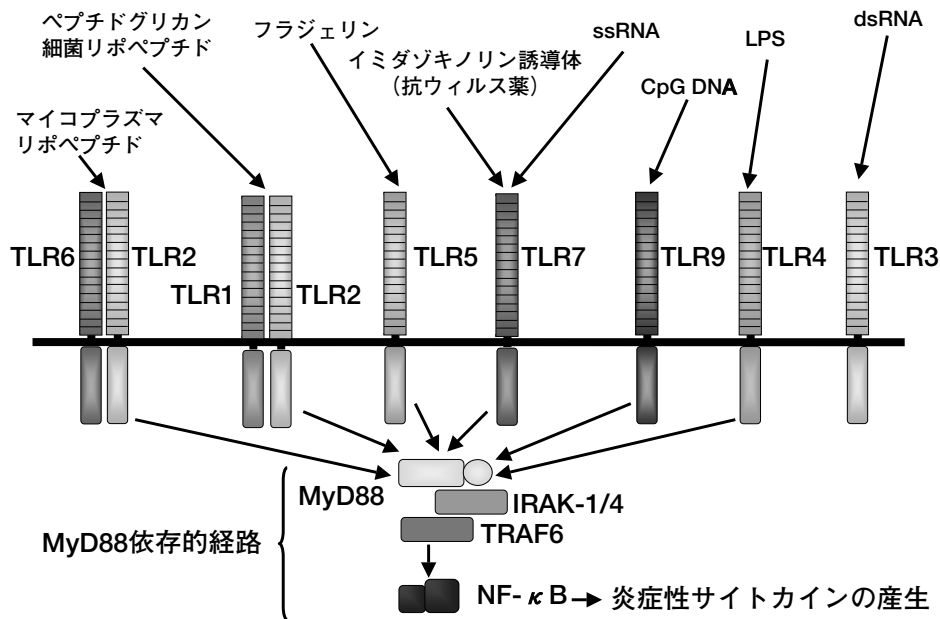


図3 TLRファミリーのリガンドとシグナル

TLR2はペプチドグリカンや細菌のリポペプチドを認識する。TLR1やTLR6はTLR2と協調的に働き、リポペプチドの微細な構造を認識しわかる。TLR4はLPSを認識し、TLR5はフラジェリンを認識する。TLR9はCpG DNAをTLR3はdsRNAを認識する。TLR7は抗ウイルス薬のイミダゾキノリンを認識するだけでなく、ssRNAもリガンドあることがわかった。このように、TLRは病原微生物に特異的な構造を認識していることがわかる。TLRがリガンドを認識すると、TLR3以外の全てのTLRに共通なアダプター分子であるMyD88と結合する。このシグナル伝達経路は炎症性サイトカイン産生に必須である。

TLRとウイルスの認識

上記の様に、TLRが様々な病原微生物を認識することが明らかになってきたが、ウイルスに対するTLRの関与を示唆する報告があった。ワクシニアウイルスのopen reading frameのA46RとA52RがIL-1RやTLRファミリーのTIR領域と相同性を示し、それらの過剰発現によりA46RがIL-1Rによる、A52RがIL-1RとTLR4によるNF-κBの活性化を抑制し、特にA52RはMyD88のドミナントネガティブのような活性を持つことが報告された²⁾。この結果は、IL-1RやTLRがウイルス感染に対して重要な働きをしていることを示唆した。

次いで、TLR4がrespiratory syncytial virus (RSV)の融合蛋白の認識に関わることが報告された。TLR4の遺伝子に変異を持つC3H/HeJマウスはRSVの感染に弱いことが示された。さらに、mouse mammary tumor virus (MMTV)の封入体の糖蛋白がTLR4を介してB細胞を活性化させることが報告された。このように、TLR4は細菌の菌体成分だけでなくウイルス由来の蛋白の認識にも関わっている

ことが分かった²⁾。

2本鎖RNA (double stranded RNA: dsRNA)は免疫細胞を活性化させ、抗ウイルス作用をもつI型インターフェロン (IFN α/β)を誘導する最も代表的なウイルスの構成成分である。dsRNAはRNAウイルスが宿主細胞に感染し複製する際に生じるが、合成のdsRNAであるpolyinosinic-polycytidylic acid (poly (I:C))はウイルスのdsRNAと同様の免疫活性を持つ。TLR3がこのdsRNAの認識に関わることが報告された¹⁾。

TLR3やTLR4に加えて、TLR9やTLR7もウイルスの認識に関わっている。TLR9のリガンドであるCpG DNAはウイルスにも存在し、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell: PDC)から大量のIFN-αを誘導することが知られている。この結果に一致して、DNAウイルスであるherpes simplex virus-2 (HSV-2)がTLR9を介してPDCを刺激しIFN-αを産生させることが明らかとなり、TLR9がDNAウイルスのCpG配列を認識して抗ウイルス作用を発揮することが明らかになった。

イミダゾキノリン誘導体は、抗ウイルス活性や抗腫瘍効

果を有する合成化合物である。イミダゾキノリン誘導体の一つであるイミキモドは、ヒトパピローマウイルス感染による尖型コンジローム（外陰部疣贅）に対する治療薬として、アメリカをはじめ世界各国で臨床応用されている。また、イミキモドよりもその活性が強い R-848 も合成され、現在、臨床試験が行われている。我々のノックアウトマウスの解析から TLR7 がイミダゾキノリン誘導体を認識し、様々な炎症性サイトカインを誘導し抗ウイルス活性を惹起することが明らかになった。イミダゾキノリン誘導体は核酸様の構造を持つため、TLR7 はウイルスの成分を認識することが予測されていた。最近、TLR7（ヒトでは TLR7 と TLR8）がウイルスの一本鎖 RNA（single strand RNA: ssRNA）を認識することが明らかになった^{1,2)}。

TLR と I 型 IFN

TLR はリガンドを認識すると、炎症性サイトカインやケモカインを誘導し炎症反応を形成する一方で、細胞表面に共刺激分子の発現を増強させ T 細胞、すなわち獲得免疫を活性化させる。TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカイン以外に、いくつかの TLR ファミリーでは I 型 IFN を誘導することが出来る。I 型 IFN は、MHC 分子の発現を増強し、樹状細胞の成熟、CD8T 細胞の活性化を誘導することによりアジュバントとして機能している。I 型 IFN には、10 種類以上のサブタイプからなる α と 1 種類の β が存在する。いずれの I 型 IFN も 1 種類の共通の受容体を介して共通の生物学的機能を発揮する。しかし、 α と β とで産生細胞、遺伝子発現に必要な転写因子等が異なっており、個々の TLR により I 型 IFN 誘導能に違いが見られる。I 型 IFN を誘導できるのは TLR3, TLR4, TLR7, TLR9 の 4 種類である。TLR3 や TLR4 が IFN- β を誘導するのに対し¹⁾、TLR7 や TLR9 は IFN- α と IFN- β の両方を誘導することが出来る³⁾。

TLR3 と TLR4 を介する IFN- β の産生 (MyD88 非依存的経路)

MyD88 のノックアウトマウスでは、TLR3 を除く全ての TLR 刺激によるサイトカイン産生が消失していたにもかかわらず、TLR4 や TLR3 を介するシグナル伝達経路では NF- κ B と MAPK の活性化が依然として認められた。TLR3 と TLR4 を介するシグナル伝達経路には MyD88 を介さない MyD88 非依存的経路が存在することが分かった²⁾。この経路に関わるアダプター分子 TRIF を同定した⁴⁾。培養細胞を用いた過剰発現系では、TRIF は MyD88 と同様に NF- κ B 依存的プロモーターを活性化させた。それに加えて、TRIF の過剰発現は MyD88 と異なり、IFN- β プロモーターを非常に強く活性化させた。TRIF の生体での役割を明らかにするためにノックアウトマウスを作製した⁵⁾。TRIF のノックアウトマウスは TLR3 のリガンドである dsRNA 刺激による IFN- β 及び IFN 誘導性遺伝子群の発現が障害さ

れており、IFN- β 産生に必須の IRF-3 の活性化も消失していた。さらに TRIF のノックアウトマウスでは TLR4 のリガンドである LPS 刺激による IFN- β 及び IFN 誘導性遺伝子群の発現も障害されており、IRF-3 の活性化も同様に消失していた。以上のことより TRIF が TLR3 と TLR4 の MyD88 非依存的経路を担っていることが明らかになった。TLR4 を介する MyD88 非依存的経路には TRIF だけでなく、さらに TIR ドメインを有するアダプター分子 TRAM が必要であることが我々のノックアウトマウスの解析から明らかになった⁶⁾ (図 4)。

IKK ϵ と TBK1

ウイルスや TLR によって I 型 IFN は産生されるが、I 型 IFN の遺伝子発現は、IRF 転写因子ファミリーが関与していることが明らかになりつつある。現在 10 種類知られている IRF 転写因子ファミリーメンバーのうち、特に IRF-3 と IRF-7 がウイルス感染による IFN 産生に必須の因子であることが遺伝子欠損マウスを用いた解析により示されている⁷⁾。最近、2 つのグループが IRF-3 をリン酸化し活性化する酵素を同定した^{8,9)}。Hiscott らは酵母のツーハイブリッドスクリーニングから、noncanonical IKKs である TANK-binding kinase 1 (TBK1) と IKK ϵ /IKK δ が IRF-3 と結合することを見出し、*in vitro* キナーゼアッセイによって、TBK1 と IKK ϵ が IRF-3 のリン酸化を誘導することを示した。RNAi によって TBK1 と IKK ϵ をノックダウンすると、ウイルスによる IRF-3 のリン酸化が消失した⁸⁾。Maniatis らは TBK1 と IKK ϵ の強制発現により IRF-3 の活性化と IFN- β の産生を誘導できることを示した⁹⁾。彼らはまた、TBK1 欠損マウスの胎児線維芽細胞を用いてセンダイウイルス、Newcastle disease ウイルス、dsRNA、LPS による I 型 IFN 及び IFN 誘導性遺伝子の発現を調べ、TBK1 が必須の分子であることを明らかにした¹⁰⁾。TBK1 のノックアウトマウスは肝臓のアポトーシスにより胎生致死であるため、Cheng らは TBK1 と TNF- α のダブルノックアウトマウスを作製し解析した。TBK1 欠損マクロファージでは、LPS や dsRNA による I 型 IFN の誘導は障害されていた。しかし、センダイウイルスで刺激した場合、TBK1 欠損胎児線維芽細胞では IFN 誘導は障害されていたが、マクロファージでは障害されていなかった。さらに、TBK1 欠損胎児線維芽細胞に野生型の IKK ϵ を強制発現すると、IFN 誘導は回復したが、酵素活性のない IKK ϵ を強制発現させても回復しなかった。以上の結果より、Chen らは TLR による IFN 誘導には TBK1 が重要な役割を果たすが、ウイルス感染による IFN 誘導に関してはマクロファージ等では、IKK ϵ が相補的に作用し、細胞特異性があることを示した¹¹⁾。我々は、TBK1 と IKK ϵ のノックアウトマウスを作製し、胎児線維芽細胞における I 型 IFN 誘導を検討した。TBK1 欠損細胞では、LPS、dsRNA やウイル

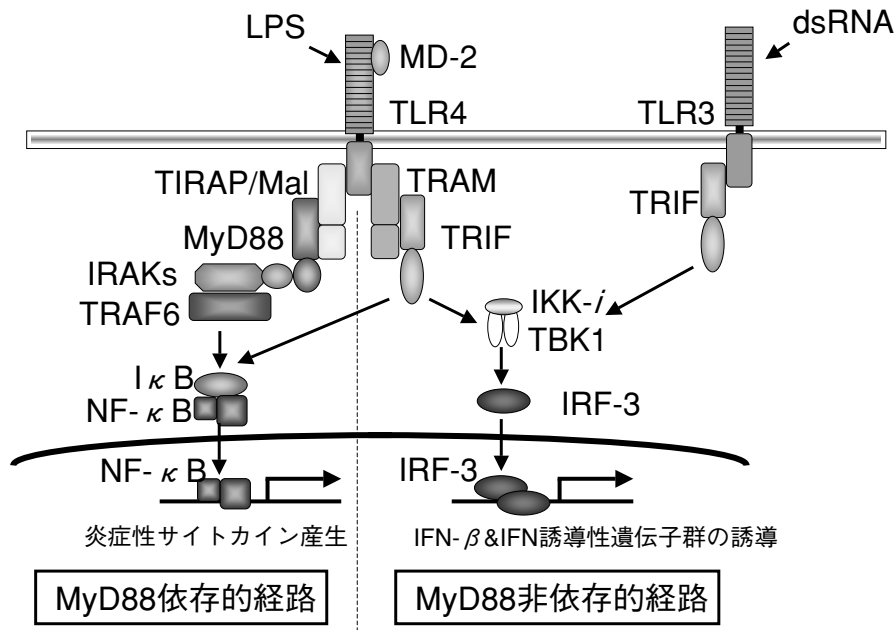


図4 TLR3とTLR4のシグナル伝達系路

TLR3とTLR4にはMyD88非依存的経路が存在する。TLR3, TLR4の刺激によりTRIFがTIRドメインを介してTLR3またはTLR4と結合すると、キナーゼであるIKK*i*とTBK1がTRIFに結合して活性化される。さらにこれらのキナーゼが転写因子IRF3をリン酸化することによりIFN-βやIFN誘導性遺伝子群が誘導される。これらの遺伝子群の発現によりウイルスに対する免疫反応が誘導される。TLR4のMyD88非依存的経路にはさらにTRAMを必要とする。

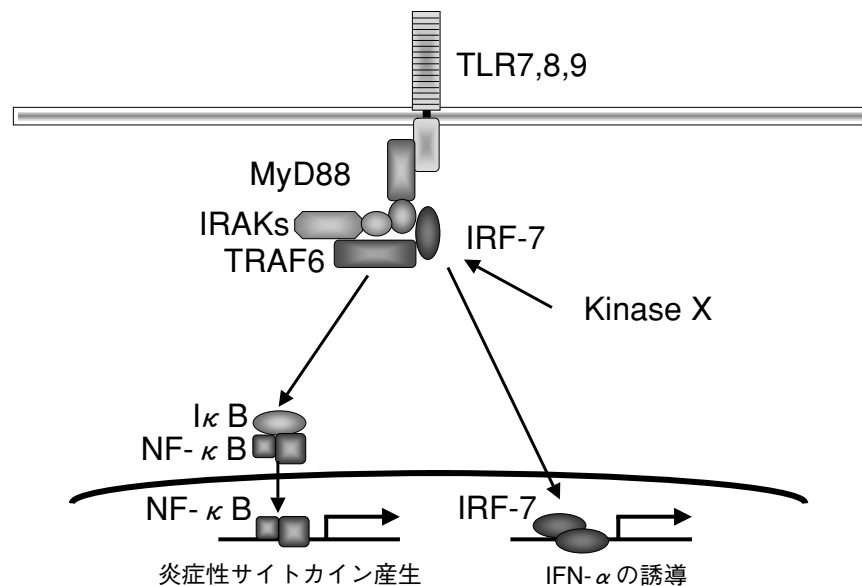


図5 PDCにおけるTLR7, 8, 9のシグナル伝達

TLR7, 8, 9はPDCにおいてMyD88依存的にIFN-αを産生する特徴的なシグナル伝達経路を持っている。このIFN-α産生は、MyD88/TRAF6/IRF7複合体によって制御されている。IRF7をリン酸化するキナーゼは不明である。

スによるIFN- β 及びIFN誘導性遺伝子の発現が障害されていたが, IKKi欠損細胞では障害されていなかった. dsRNAによるIFN- β 及びIFN誘導性遺伝子の発現はTBK1欠損細胞で一部認められたが, TBK1/IKKiのダブルノックアウトマウスの胎児線維芽細胞では完全に消失していた. 以上の結果より, TLR3,4によるI型IFN誘導では, IRF3のリン酸化は主にTBK1によって行われ, IKKiは副次的な作用をしていることが明らかになった¹²⁾.

TLR7とTLR9を介するI型IFNの産生

TLR9シグナルは, リガンドであるCpG DNAの種類により異なる生物学的機能を発揮するという特徴を持つ. CpG DNAにはIL-12産生誘導能の強いclassical CpG DNAの他に機能の異なるA/D type CpG DNAが存在することが明らかとなっている. マウス脾臓樹状細胞はCD11c強陽性B220陰性細胞とCD11c弱陽性B220陽性細胞とに大別される. 後者の分画には, ウイルス感染の際に大量のIFN- α を産生する細胞として同定された形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC: PDC)が含まれる. A/D type CpG DNAでこのCD11c弱陽性B220陽性細胞(PDC)を刺激すると, IL-12の産生量はclassical CpG DNAで刺激した場合より少なかったが, 大量のIFN- α を誘導することがわかった. またこれらすべての反応はTLR9およびMyD88欠損細胞で消失していた¹³⁾. 一方, TLR7やTLR8のリガンドでヒトのPDCを刺激すると, 同様にIFN- α を産生するが, この産生誘導もMyD88が必要不可欠であった. このようにTLR7,8,9はPDCにおいてMyD88依存的にIFN- α を産生する特徴的なシグナル伝達経路を持っていることがわかった. 最近, 我々は, 酵母のツーハイブリッドスクリーニングで転写因子IRF7がMyD88と結合することを見出した¹⁴⁾. IRF7はIRF3と同様にTLRリガンドやウイルスによるtype I IFNの誘導に関わると考えられている転写因子である. IRF3は前述したように, 主にIFN- β の産生に関わりIKK関連キナーゼであるTBK1とIKKiによって活性化される. 一方, IRF7はIFN- α のプロモーターを活性化することが示されてきたがその役割や活性化の機構ははっきりとしていなかった. IRF3はユビキタスに発現しているが, IRF7は殆どの細胞で発現しておらず, I型IFN刺激によって誘導されてくる. ところが, PDCはIRF7を恒常的に発現しており, ウイルスやTLR7,8,9のリガンドに反応して直ちにIFN- α を産生する. これらのことから, IRF7はTLR7,8,9によるIFN- α 産生に関わることが予想された. 実際, MyD88は細胞内でIRF3とは結合しないが, IRF7とは直接結合していた. MyD88はデスドメインを介してIRF7と結合し, 協調的にIFN- α のプロモーターを活性化することが明らかになった. さらに, PDCをA/D type CpG DNAで刺激するとIRF7は細胞質から核へ移行した. ところが, MyD88のノックアウトマウスのPDCではこの

IRF7の核移行は消失していた. IRF7はMyD88と結合するだけでなく, TRAF6とも結合することが分かった. そして, TRAF6のユビキチンライゲース活性がIRF7の活性化に必要なことが分かった(図5). 以上の結果よりTLR7,8,9を介するIFN- α 産生は, MyD88/TRAF6/IRF7複合体によって制御されていることが示唆された. TLR3,4を介するIFN- β 産生はTRIFやTRAMといったTIRドメインを持つアダプター分子がIRF3の活性化に必要であるのに対し, TLR7,8,9を介するIFN- α 産生では, IRF7がMyD88に直接会合し活性化されるという点で非常にユニークである. また, このIFN- α 産生がIRF7を恒常的に発現しているPDCにおいてのみ見られる, 細胞特異的な現象であることも特筆に値する. 最後に, IRF3をリン酸化するTBK1のノックアウトマウスのPDCでは, TLR9を介するIFN- α 産生が障害されていなかった¹⁴⁾. 今後, IRF7をリン酸化し活性化する酵素の解明が待たれる.

おわりに

TLRの発見以降, 自然免疫の活性化のメカニズムが急速に明らかになっていった. 当初細菌の菌体成分を認識すると考えられていたTLRも, ある特定のTLRファミリーメンバーはウイルスの構成成分を認識していることが分かってきた. さらにその下流においてI型IFNが産生されることが明らかとなり, ウイルスに対する自然免疫による感染防御反応がようやくわかり始めてきた. しかしながら, 個々のTLRの下流のシグナル伝達はそれぞれに異なり, また細胞の種類によっても特異的であり, その機構は非常に複雑である. また, TLRに依存しないウイルスに対する自然免疫応答も存在することも考えられる. ウイルス感染に対する自然免疫応答の解明はきわめて重要であると考えられる. 今後一層の発展が期待される.

文 献

- 1) Akira S, Takeda K. : Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* Jul ; 4 : 499-511, 2004.
- 2) Takeda K, Kaisho T, Akira S. : Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 21 : 335-76, 2003.
- 3) Kaisho T, Akira S. Regulation of dendritic cell function through toll-like receptors. *Curr Mol Med.* 3 : 759-71, 2003.
- 4) Yamamoto M, Sato S, Mori K, Hoshino K, Takeuchi O, Takeda K, Akira S. : Cutting edge : a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. *J Immunol.* 169 : 6668-72, 2002.
- 5) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S. : Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science.* 301 : 640-3, 2003.
- 6) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino

- K, Kaisho T, Takeuchi O, Takeda K, Akira S. : TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol.* 4 : 1144-50, 2003.
- 7) Sato M, Suemori H, Hata N, Asagiri M, Ogasawara K, Nakao K, Nakaya T, Katsuki M, Noguchi S, Tanaka N, Taniguchi T. : Distinct and Essential Roles of Transcription Factors IRF-3 and IRF-7 in Response to Viruses for IFN-alpha/beta Gene Induction. *Immunity* 13, 539-548, 2000.
 - 8) Sharma S, tenOever BR, Grandvaux N, Zhou GP, Lin R, Hiscott J. : Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. *Science.* 300 : 1148-51, 2003.
 - 9) NT. Liberati, KA. Fitzgerald, DH. Kim, R. Feinbaum, DT. : Golenbock et al. Requirement for a conserved Toll/interleukin-1 resistance domain protein in the *Caenorhabditis elegans* immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101 ; 6593-8, 2004.
 - 10) SM. McWhirter, KA. Fitzgerald, J. Rosains, DC. Rowe, DT. : Golenbock et al. IFN-regulatory factor 3-dependent gene expression is defective in *Tbk1*-deficient mouse embryonic fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101 ; 233-8, 2004.
 - 11) AK. Perry, EK. Chow, JB. Goodnough, WC. Yeh G. Cheng. : Differential Requirement for TANK-binding Kinase-1 in Type I Interferon Responses to Toll-like Receptor Activation and Viral Infection. *J. Exp. Med.* 199 ; 1651-8, 2004.
 - 12) Hemmi H, Takeuchi O, Sato S, Yamamoto M, Kaisho T, Sanjo H, Kawai T, Hoshino K, Takeda K, Akira S. : The roles of two IkappaB kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection. *J Exp Med.* ; 199 (12) : 1641-50, 2004.
 - 13) Hemmi H, Kaisho T, Takeda K, Akira S. : The roles of Toll-like receptor 9, MyD88, and DNA-dependent protein kinase catalytic subunit in the effects of two distinct CpG DNAs on dendritic cell subsets. *J Immunol.* ; 170 : 3059-64, 2003.
 - 14) Kawai T, Sato S, Ishii KJ, Coban C, Hemmi H, Yamamoto M, Terai K, Matsuda M, Inoue J, Uematsu S, Takeuchi O, Akira S. : Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat Immunol.* 5 : 1061-8, 2004.

TLR family and viral infection

Satoshi Uematsu and Shizuo Akira

Department of Host defense
 Research Institute for Microbial Diseases
 Osaka University
 3-1 Yamadaoka, Suita, 565-0871, Japan
 E-mail : uematsu@biken.osaka-u.ac.jp

The immune system has been divided into innate and adaptive component, each of which has different roles and functions in defending the organism against foreign agents, such as bacteria and viruses. An important advance in our understanding of early events in microbial recognition and subsequent development of immune responses was the identification of Toll-like receptors (TLRs) as key molecules of the innate immune systems. The family of TLRs in vertebrates detects conserved structures found in a broad range of pathogens and triggers innate immune responses. At present, 11 members of the TLR family have been identified. A subset of TLRs recognize viral components and induce antiviral responses by producing type I interferons. Recent accumulating evidence has clarified signaling pathways triggered by TLRs in viral infection.

