

細胞内及び細胞外における細菌認識と自然免疫活性化

倉田 祥 一 朗

Intra- and Extracellular Recognition of Pathogens and Activation of Innate Immunity

Shoichiro KURATA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Aramaki, Aoba-ku, Sendai City 980-8578, Japan

(Received July 27, 2006)

One of the fundamental questions in innate immunity is how a large battery of invading pathogens is recognized by a limited number of germ line-encoding receptors. In *Drosophila*, peptidoglycan recognition protein (PGRP) family members have a crucial role in recognizing invading bacterial pathogens and in inducing immune reactions. PGRP-SA, -SD, and -SC1a are involved in recognizing gram-positive bacteria and in activating the Toll pathway to produce antimicrobial peptides. PGRP-LC and -LE recognize diaminopimelic acid (DAP)-containing peptidoglycans, which are cell wall components of many gram-negative bacteria and some gram-positive bacteria, and activate the imd pathway to produce antibacterial peptides. In addition to the extracellular function of PGRP-LE to activate immune reactions in the hemolymph, PGRP-LE acts as an intracellular receptor for monomeric DAP-type peptidoglycans. Moreover, a version of PGRP-LE containing only the PGRP domain functions extracellularly as a CD14-like accessory factor, capable of enhancing PGRP-LC-mediated peptidoglycan recognition. Subsequent intracellular signaling is transduced through the RHIM-like motif found in PGRP-LC and -LE.

Key words—*Drosophila*; extracellular pathogens; innate immunity; intracellular pathogens; pathogen recognition; peptidoglycan recognition proteins

1. はじめに

自然免疫は、感染防御の最前線に位置する生体防御機構である。獲得免疫を併せ持つ高等脊椎動物においては、自然免疫は、感染初期における病原体の排除を行うとともに、獲得免疫の活性化とその後の方向性の決定に重要である。¹⁾ その他の多細胞生物は、自然免疫だけを有しており、一生に渡り自然免疫の活性化により感染防御を行う。²⁾ 自然免疫では、獲得免疫とは異なり、遺伝子の再編成を伴わない。したがって自然免疫では、限られた因子で多様な病原体を認識する必要があり、一群の病原体が共通に有する分子パターンをパターン認識分子が認識すると考えられている。³⁾

ショウジョウバエの自然免疫を制御する Toll 受容体の研究を契機に、哺乳動物の Toll 様受容体

(TLR) が同定された。その後の研究により、TLR ファミリーの分子が、それぞれ特異的に病原体構成成分の認識を行うことが明らかにされた。⁴⁾ 細胞膜上に存在する TLR ファミリーは、細胞外病原体の認識に係わるが、近年 TLR ファミリーと同様に、ロイシンリッチリピートを有する NOD 様受容体 (NLR) ファミリーが、細胞内寄生細菌の認識に係わることを明らかになった。⁵⁾ 一方、ショウジョウバエでは、Toll 受容体はパターン認識分子として機能せず、その上流で、ペプチドグリカン認識蛋白質 (PGRP) ファミリーが病原細菌の認識を行う。⁶⁾ PGRP ファミリーは、TLR ファミリーと同様に、昆虫からヒトに至るまで進化的に保存された自然免疫に係わる分子である。⁷⁾ 最近、ショウジョウバエでは、同一の PGRP 分子が、細胞外において病原体構成成分の認識に働くだけでなく、細胞内での病原体構成成分の認識にも係わることが示された。⁸⁾ 本稿では、ショウジョウバエにおける PGRP ファミリーによる細胞内外における細菌認識と自然免疫応答活性化について話題を提供する。

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

e-mail: kurata@mail.pharm.tohoku.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S5 で発表したものを中心に記述したものである。

2. PGRP ファミリーによる体液中での細菌認識と免疫応答活性化

昆虫に限らず、多くの多細胞生物では、表皮などの上皮性組織が感染防御のための一次的な障壁となる。上皮性組織は、単なる物理的な障壁としてだけでなく、自然免疫応答として抗菌ペプチドなどを産生する。^{9,10} このような障壁を乗り越えて、病原体は体内に侵入する。侵入した病原体は、体液あるいは血液中パターン認識分子により認識され、体液性免疫応答と細胞性免疫応答により排除される (Fig. 1)。あとに述べるように、病原体のあるものは、このような体液中での排除を逃れるために宿主の細胞質内に侵入し、そこで増殖する。昆虫では、体液性免疫応答としてメラニン化を引き起こすフェノール酸化酵素前駆体 (proPO) カスケードの活性化や、肝臓に相当する脂肪体での抗菌ペプチドの産生誘導が挙げられる。細胞性免疫応答としてはマクロファージ様細胞による貪食がある。これらの自然免疫応答の誘導に PGRP ファミリーは係わる。

PGRP は、カイコの体液中からペプチドグリカンに結合し、proPO カスケードを活性化する蛋白質として最初に精製された。¹¹ ペプチドグリカンは、細胞壁を持たないマイコプラズマを除いて、ほとんどすべての細菌が有する細胞壁構成成分であ

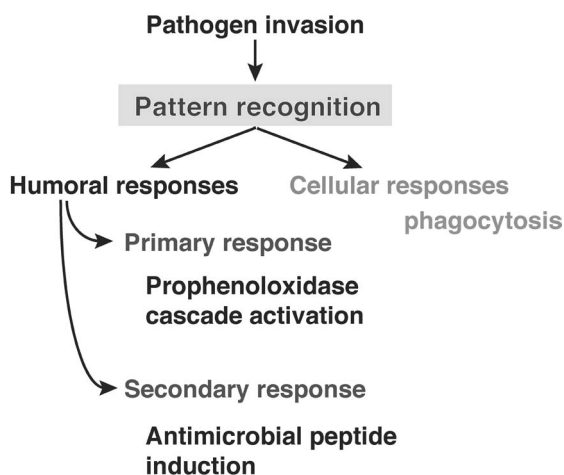


Fig. 1. Insect Immune Reactions

The front line of insect host defense is epithelial tissues such as the epidermis and trachea, which not only act as mechanical barriers, but also produce antimicrobial peptides. The pathogens passing through the epithelial barrier encounter cellular and humoral defense reactions in the hemolymph, including phagocytosis. The humoral reactions include the activation of cascades of constitutive proteins present in the hemolymph, such as the prophenoloxidase (proPO) cascade and the activation of intracellular signaling pathways that produce defense proteins, such as antimicrobial peptides, in immune-responsive tissues.

る。¹² PGRP ファミリーは、昆虫からヒトに至るまで進化的に保存されており、ショウジョウバエでは 13 種の PGRP ファミリー遺伝子、ヒトやマウスでは 4 種の PGRP ファミリー遺伝子が存在する。いずれの PGRP 分子も、おおよそ 160 アミノ酸残基からなる PGRP ドメインを有している。PGRP ドメインは、細菌が持つペプチドグリカンの代謝に係わる酵素や、バクテリオファージが持つペプチドグリカン分解酵素リゾチームといった *N*-アセチルムラミル-L-アラニンアミダーゼと相同性を示す。¹³ したがって、PGRP ファミリーは、細菌が分裂時に自己のペプチドグリカンを代謝する際に使用する酵素から進化してきたと考えられる。

ショウジョウバエでは、まず PGRP ファミリーの一員である PGRP-SA が、グラム陽性菌による Toll 経路の活性化に必要であることが示された (Fig. 2)。¹⁴ Toll 経路は、真菌やグラム陽性菌の感染で活性化され、脂肪体における抗真菌ペプチドの Drosomycin などの産生を制御する。Toll 経路は、哺乳動物の TLR 経路と共通性を示す。⁹ これまでに、PGRP-SA は、グラム陰性菌結合蛋白質 (GNBP)-1

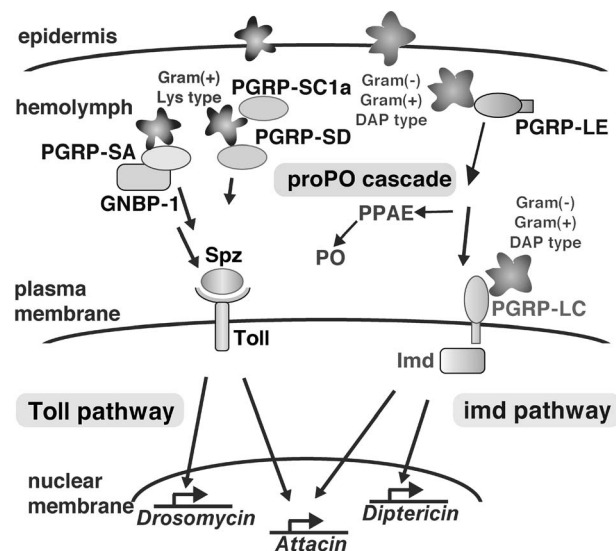


Fig. 2. Recognition of Bacterial Peptidoglycans and Activation of Subsequent Immune Signaling by PGRP Family Members in *Drosophila*

PGRP-SA in the hemolymph binds to Lys-containing peptidoglycans of gram-positive bacteria and is required for activation of the Toll pathway in cooperation with GNBP-1. PGRP-SD and PGRP-SC1a have some redundant functions with PGRP-SA and GNBP-1. Constitutive hemolymph protein PGRP-LE binds to DAP-type peptidoglycans, which are components of many gram-negative and some gram-positive bacteria, and activates both the imd pathway and the proPO cascade. Membrane PGRP-LC is required for DAP-type peptidoglycan-mediated activation of the imd pathway.

とともに、体液中でのグラム陽性菌の認識に係わることで、その後、数種のセリンプロテアーゼによるカスケードを経て、Toll 受容体のリガンド Spätzle を活性化型に変換することで Toll 経路を活性化することが明らかとなっている (Fig. 2).¹⁵⁻¹⁷⁾ 最近、Toll 経路の上流では、PGRP-SA に加えて、PGRP-SD と PGRP-SC1a がグラム陽性菌の認識に係わることが示された (Fig. 2).^{18,19)}

グラム陰性菌の感染では、Toll 経路ではなく imd 経路と呼ばれる別の細胞内シグナル伝達経路が活性化し、抗菌ペプチドの Diptericin などが脂肪体で産生され体液中に分泌される。Imd 経路は、哺乳動物の TNF- α 経路と共通性を示す。²⁰⁾ Imd 経路の上流において、パターン認識分子として機能するのが、PGRP-LC と PGRP-LE である (Fig. 2)。PGRP-LC は、グラム陰性菌の感染による imd 経路の活性化に必要な因子として同定された。²¹⁻²³⁾ あとに述べるように、PGRP-LC は、細胞膜上の受容体型分子であり、細胞表面でのペプチドグリカンの認識に係わる。ところが、imd 経路を制御する他の因子とは異なり、PGRP-LC の変異体は、大腸菌などのグラム陰性菌の感染に抵抗性を示す。²¹⁾ この結果は、PGRP-LC 以外に imd 経路を制御するパターン認識分子の存在を示唆しているが、PGRP-LE がその役割を果たしている。^{24,25)} PGRP-LE は、体液中に存在し、proPO カスケードと imd 経路を活性化しますが、気管などの上皮性組織にも存在し、抗菌ペプチドの産生を誘導する。²⁵⁾

ペプチドグリカンは、*N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) と *N*-アセチルムラミン酸 (MurNAc) の繰り返しからなるグルカン部と、それらを架橋するペプチド部からなる。グルカン部は細菌種を問わず共通であるのに対して、ペプチド部は種によって多様性を示す。¹²⁾ ほとんどのグラム陰性菌や *Bacillus* 属などの一部のグラム陽性菌は、そのペプチド部にジアミノピメリン酸 (DAP) を含むペプチドグリカン (DAP 型) を有し、そのステムペプチドは直接架橋されている。そして、DAP 型ペプチドグリカンは、ショウジョウバエでは、imd 経路を選択的に活性化する。^{26,27)} 一方、多くのグラム陽性菌は、DAP の代わりにリシンを有するステムペプチドが、ペプチドによって架橋されたペプチドグリカン (リシン型) を有し、Toll 経路を活性化する。²⁸⁾ PGRP ファ

ミリーは、この種間で異なるペプチドグリカンの構造の違いを識別して、それぞれ Toll 経路と imd 経路を選択的に活性化する (Fig. 2)。まず、PGRP-LE が DAP 型ペプチドグリカンに特異的に結合するが、リシン型ペプチドグリカンには結合しないことが示された。²⁴⁾ その後、PGRP-LC が DAP 型ペプチドグリカンによる imd 経路の活性化に必要な分子であることが示された。PGRP-LE と PGRP-LC が認識する構造は、GlcNAc と 1,6-エーテル結合したアンヒドロ MurNAc の二糖とそれに結合する L-Ala- γ -D-Glu-meso-DAP-D-Ala のペプチドである。^{26,29)} これは、百日咳 (及びその他の感染症) における細菌性毒性因子として知られる気管上皮細胞毒素 (TCT) である。一方、PGRP-SA は、リシン型ペプチドグリカンには強く結合するものの、DAP 型ペプチドグリカンに対する結合はそれほど強くないことが示された。³⁰⁾ したがって、ショウジョウバエでは、PGRP ファミリーが、細菌が有するペプチドグリカンの多様性を識別し、その感染に対応した免疫応答を誘導している。このような自然免疫応答におけるペプチドグリカン識別の重要性は、哺乳動物の NLR ファミリーでもみられる。³¹⁾

3. PGRP ファミリーによる細胞表面上での細菌認識と免疫応答活性化

PGRP-LC は、先に述べたように、細胞膜上に存在する受容体であり、imd 経路の活性化に係わるとともに、マクロファージ様細胞によるグラム陰性菌の貪食に係わる。²³⁾ 一方、グラム陽性菌の貪食には、PGRP-SC1a が関与する。¹⁹⁾ PGRP-LC には、LCa, LCx, LCy の 3 種のアイソフォームが存在し、これらは細胞内ドメインは共通であるが、PGRP ドメインを含む細胞外ドメインが各々異なる。発現量の多い LCa と LCx のうち、LCx はペプチドグリカンに結合するが、LCa はペプチドグリカンへの結合能は有していない。³²⁾ ポリマー構造を有するペプチドグリカンの認識とその後の imd 経路の活性化は、LCx ホモダイマーが行い、モノマーである TCT の場合は LCx/LCa ヘテロダイマーが行うと考えられている (Fig. 3).³²⁻³⁵⁾ いずれの場合も、リガンドが結合することによる PGRP-LC の多量体化が imd 経路の活性化につながる。

同様の TCT 依存の多量体化が、PGRP-LE の PGRP ドメイン (PGRP-LE^{ps}) でも観察される。³⁶⁾

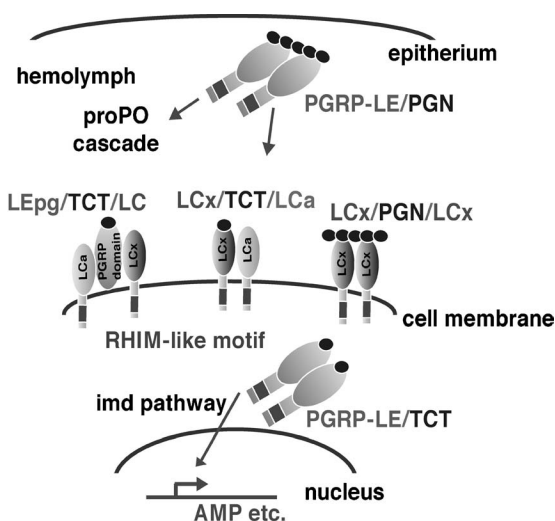


Fig. 3. Multiple Functions of PGRP-LE in the Recognition of DAP-type Peptidoglycans and TCT

In the hemolymph, PGRP-LE recognizes the DAP-type peptidoglycans (PGN) and activates the proPO cascade and the imd pathway to induce antimicrobial peptides (AMP). Monomeric DAP-type PGN (TCT) is recognized by a heterodimer of PGRP-LCa and PGRP-LCx on the cell surface. TCT binding to PGRP-LCx causes its dimerization with PGRP-LCa, while TCT binding to PGRP-LE causes its oligomerization. The PGRP-domain of PGRP-LE (LEPg) also functions outside of the cell in a CD14-like manner by presenting PGN to cell surface PGRP-LC receptors. PGRP-LE also acts as an intracellular receptor for TCT. Subsequent intracellular signaling is transduced through the RHIM-like motif found in all PGRP-LC isoforms and in PGRP-LE.

全長型の PGRP-LE が、マクロファージ様の体液細胞や後述するマルピーギ管などの細胞内に検出されるのに対して、PGRP-LE^{PS} は、体液中に検出される。²⁵⁾ PGRP-LE^{PS} と TCT の複合体の構造解析がなされ、多量体化の分子基盤が明らかとなった。³⁶⁾ すなわち、PGRP-LE^{PS} に TCT が結合すると、第 2 の PGRP-LE^{PS} に対する結合面が新たに形成され、そこに第 2 の PGRP-LE^{PS} が結合する。その PGRP-LE^{PS} に TCT が結合することで、また新たな結合面ができ、多量体化が進行する。この構造解析の結果は、PGRP-LE^{PS} と PGRP-LC の PGRP ドメインでも、同様に TCT 依存に多量体化することを示唆しているが、実際、PGRP-LE^{PS} は PGRP-LC 依存に S2 細胞に結合し、TCT による PGRP-LC を介した imd 経路の活性化を促進する。⁸⁾ 新たな結合面の形成に重要な 232 番目のセリンをグルタミン酸に変換した PGRP-LE^{PS} (S232E) では、TCT 依存の S2 細胞表面への結合や、PGRP-LC を介した imd 経路の活性化の促進はみられない。⁸⁾ したがって、PGRP-LE^{PS} は、TCT が結合すると細胞表面上の PGRP-LC を介して、免疫応答を誘導する CD14 様

の活性を有していると考えられる (Fig. 3)。

4. PGRP-LE による細胞内での細菌認識と免疫応答活性化

PGRP-LE にはシグナルペプチドが存在しないことから、当初は細胞内で機能する蛋白質であると想定された。⁷⁾ しかし、上述したように、PGRP-LE は体液中に存在し、DAP 型ペプチドグリカンに対するパターン認識分子として機能することが示された。この PGRP-LE の体液中での役割は、モザイク解析により確認されている。²⁵⁾ すなわち、抗菌ペプチドの主要な産生器官である脂肪体において、PGRP-LE を過剰発現する細胞と過剰発現しない細胞を人為的に誘導すると、PGRP-LE を過剰発現していない細胞でも抗菌ペプチドの産生誘導が認められた。このことは、PGRP-LE は、細胞の外(体液中)から脂肪体細胞に働きかけて抗菌ペプチドの産生を誘導したことを示している (Fig. 2)。ところが、このモザイク解析により、排出器官であるマルピーギ管では、抗菌ペプチドはかならず PGRP-LE が過剰発現している細胞のみで誘導されることが示され、思いがけず PGRP-LE の細胞内での機能が浮き彫りになった。⁸⁾ この細胞内での PGRP-LE の機能は、マルピーギ管を試験管内で培養し、そこに TCT を添加すると、PGRP-LE 依存に抗菌ペプチドが誘導されることや、S2 細胞に PGRP-LE を発現させると、PGRP-LC 非依存に TCT に対する免疫応答が認められるようになることから支持されている。⁸⁾ このような細胞内での細菌構成成分の認識機構は、リステリアや赤痢菌といった細胞内寄生細菌に対する感染防御機構として重要であると考えられる。

細胞膜上の受容体である PGRP-LC に加えて、PGRP-LE が細胞内に存在し、細胞内シグナル伝達経路を活性化することが明らかとなったが、PGRP-LC の細胞内ドメインと PGRP-LE の N 末端側に共通して存在する RHIM-like モチーフが、それぞれの imd 経路の活性化に重要であることが明らかとなった (Fig. 3)。⁸⁾ この RHIM-like モチーフは、TLR-3 によるシグナル伝達経路におけるアダプター蛋白質 TRIF と RIP-1 の相互作用に必要である RHIM モチーフに相同性を示すことから、種を超えて自然免疫シグナル伝達経路を制御するモチーフであると考えられる。³⁷⁾ RHIM-like モチーフ

は、PGRP-LEによる細胞内でのシグナル伝達経路の活性化に必要なだけでなく、PGRP-LEによる体液中でのシグナル伝達経路の活性化にも必要とされる。しかし、PGRP-LEには、体液中でのシグナル伝達経路の活性化に必要なとされるが、細胞内でのシグナル伝達経路の活性化には必要とされない領域が存在することから、体液中と細胞内でのPGRP-LEによるシグナル伝達経路の活性化機構には、両者で共通の部分もあるが、それぞれ異なる部分も存在すると考えられる。

5. おわりに

これまで述べてきたように、ショウジョウバエでは、PGRPファミリーが細菌の有するペプチドグリカンの構造を識別し、体液性免疫応答であるproPOカスケード、imd経路、Toll経路を選択的に活性化するとともに、細胞性免疫応答である食食にも係わる。その際、PGRP-LEは、体液中でパターン認識分子として機能するだけでなく、PGRP-LE^{ps}は、細胞表面に存在するPGRP-LCの共受容体としてCD14様の作用も有する。加えて、PGRP-LEは、細胞内においても機能する多機能性のパターン認識分子である。ここでは、自然免疫が、数限られた因子を用いて、効率よく感染防御を行うための、知恵といったものが垣間みえているように思える。それは、PGRP-LEとPGRP-LCが、体液中、細胞表面、細胞内において、シグナル伝達経路を活性化する際に、常に同じRHIM-likeモチーフを用いているということにも言える。

今回、ショウジョウバエにおいて、初めて細胞内で機能するパターン認識分子が同定された。リステリアや赤痢菌などは、体液中での排除を逃れて細胞内に寄生し増殖する。このような細胞内寄生細菌に対する感染防御機構の解明がさらに進展することが期待できる。

謝辞 本稿における筆者らの研究は、文部科学省科学研究費特定領域研究「自然免疫における異物認識の分子基盤」、生研センターによる「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」、財団法人内藤記念科学振興財団により推進された。

REFERENCES

1) Akira S., Takeda K., Kaisho T., *Nat. Im-*

munol., **2**, 675–680 (2001).

- 2) Hultmark D., *Curr. Opin. Immunol.*, **15**, 12–19 (2003).
- 3) Janeway Jr. C. A., Medzhitov R., *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 197–216 (2002).
- 4) Medzhitov R., *Nat. Rev. Immunol.*, **1**, 135–145 (2001).
- 5) Meylan E., Tschopp J., Karin M., *Nature*, **442**, 39–44 (2006).
- 6) Kurata S., *Dev. Comp. Immunol.*, **28**, 89–95 (2004).
- 7) Werner T., Liu G., Kang D., Ekengren S., Steiner H., Hultmark D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 13772–13777 (2000).
- 8) Kaneko T., Yano T., Aggarwal K., Lim J.-H., Ueda K., Oshima Y., Peach C., Erturk-Hasdemir D., Goldman W. E., Oh B.-H., Kurata S., Silverman N., *Nat. Immunol.*, **7**, 715–723 (2006).
- 9) Hoffmann J. A., Reichhart J. M., *Nat. Immunol.*, **3**, 121–126 (2002).
- 10) Bulet P., Stocklin R., Menin L., *Immunol. Rev.*, **198**, 169–184 (2004).
- 11) Yoshida H., Kinoshita K., Ashida M., *J. Biol. Chem.*, **271**, 13854–13860 (1996).
- 12) Schleifer K. H., Kandler O., *Bacteriol. Rev.*, **36**, 407–477 (1972).
- 13) Steiner H., *Immunol. Rev.*, **198**, 83–96 (2004).
- 14) Michel T., Reichhart J. M., Hoffmann J. A., Royet J., *Nature*, **414**, 756–759 (2001).
- 15) Gobert V., Gottar M., Matskevich A. A., Rutschmann S., Royet J., Belvin M., Hoffmann J. A., Ferrandon D., *Science*, **302**, 2126–2130 (2003).
- 16) Jang I. H., Chosa N., Kim S. H., Nam H. J., Lemaitre B., Ochiai M., Kambris Z., Brun S., Hashimoto C., Ashida M., Brey P. T., Lee W. J., *Dev. Cell*, **10**, 45–55 (2006).
- 17) Kambris Z., Brun S., Jang I. H., Nam H. J., Romeo Y., Takahashi K., Lee W. J., Ueda R., Lemaitre B., *Curr. Biol.*, **16**, 808–813 (2006).
- 18) Bischoff V., Vignal C., Boneca I. G., Michel T., Hoffmann J. A., Royet J., *Nat. Immunol.*, **5**, 175–180 (2004).
- 19) Garver L. S., Wu J., Wu L. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103**, 660–665 (2006).
- 20) Silverman N., Maniatis T., *Genes Dev.*, **15**, 2321–2342 (2001).

- 21) Gottar M., Gobert V., Michel T., Belvin M., Duyk G., Hoffmann J. A., Ferrandon D., Royet J., *Nature*, **416**, 640–644 (2002).
- 22) Choe K. M., Werner T., Stoven S., Hultmark D., Anderson K. V., *Science*, **296**, 359–362 (2002).
- 23) Rämét M., Manfruelli P., Pearson A., Mathey-Prevot B., Ezekowitz R. A., *Nature*, **416**, 644–648 (2002).
- 24) Takehana A., Katsuyama T., Yano T., Oshima Y., Takada H., Aigaki T., Kurata S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 13705–13710 (2002).
- 25) Takehana A., Yano T., Mita S., Kotani A., Oshima Y., Kurata S., *EMBO J.*, **23**, 4690–4700 (2004).
- 26) Kaneko T., Goldman W. E., Mellroth P., Steiner H., Fukase K., Kusumoto S., Harley W., Fox A., Golenbock D., Silverman N., *Immunity*, **20**, 637–649 (2004).
- 27) Leulier F., Parquet C., Pili-Floury S., Ryu J. H., Caroff M., Lee W. J., Mengin-Lecreux D., Lemaitre B., *Nat. Immunol.*, **4**, 478–484 (2003).
- 28) Lemaitre B., Reichhart J. M., Hoffmann J. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **94**, 14614–14619 (1997).
- 29) Stenbak C. R., Ryu J. H., Leulier F., Pili-Floury S., Parquet C., Herve M., Chaput C., Boneca I. G., Lee W. J., Lemaitre B., Mengin-Lecreux D., *J. Immunol.*, **173**, 7339–7348 (2004).
- 30) Filipe S. R., Tomasz A., Ligoxygakis P., *EMBO Rep.*, **6**, 327–333 (2005).
- 31) Girardin S. E., Philpott D. J., *Eur. J. Immunol.*, **34**, 1777–1782 (2004).
- 32) Mellroth P., Karlsson J., Hakansson J., Schultz N., Goldman W. E., Steiner H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 6455–6460 (2005).
- 33) Chang C. I., Ihara K., Chelliah Y., Mengin-Lecreux D., Wakatsuki S., Deisenhofer J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 10279–10284 (2005).
- 34) Choe K. M., Lee H., Anderson K. V., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 1122–1126 (2005).
- 35) Chang C. I., Chelliah Y., Borek D., Mengin-Lecreux D., Deisenhofer J., *Science*, **311**, 1761–1764 (2006).
- 36) Lim J. H., Kim M. S., Kim H. E., Yano T., Oshima Y., Aggarwal K., Goldman W. E., Silverman N., Kurata S., Oh B. H., *J. Biol. Chem.*, **281**, 8286–8295 (2006).
- 37) Meylan E., Burns K., Hofmann K., Blancheteau V., Martinon F., Kelliher M., Tschopp J., *Nat. Immunol.*, **5**, 503–507 (2004).