

細胞内現象の時空間ダイナミクス  
2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

清水敏之

東京大学大学院薬学系研究科  
教授

Toll 様受容体の応答を決定する時空間リソソームダイナミクス

## § 1. 研究成果の概要

リソソームに局在する核酸認識 TLR は病原体センサー複合体として自然免疫応答を誘導するが、代謝産物が過剰に蓄積したリソソームストレス時には代謝センサー複合体を形成しストレス応答を誘導する可能性を我々は見出した。さらに核酸認識 TLR はこれらの応答においてリソソームの形態や pH を変化させる。そこで、本研究では病原体センサー複合体、代謝センサー複合体の分子基盤を解明したうえで、それらの応答の転換・制御に時空間リソソームダイナミクスが果たす役割を解明する。

本年度は順調に研究が開始できるように研究基盤・技術基盤を構築することを目指した。リソソームをプラットフォームとする自然免疫関連因子として TLR や Nod 様受容体(NLR)を中心に解析を進めている。NLR は自然免疫受容体ファミリーのひとつであり、細胞質において病原体関連分子パターン(PAMPs)などを感知して炎症応答や細胞死を引き起こす。一部の NLR は PAMPs などの刺激によりアダプタータンパク質 ASC とともにインフラマソームと呼ばれる高分子量複合体を形成し、Caspase-1 の自己活性化を促進する足場として機能し炎症性応答を引き起こすと考えられている。

NLR の一つである NLRP3 が形成するインフラマソームはその特徴が良く研究されており、その異常な活性化は、遺伝性の自己炎症疾患、アルツハイマー病、2 型糖尿病など多様な炎症性疾患の原因とされている。またリソソームの損傷による NLRP3 の活性化も報告されている。今回我々は NLRP3 の不活性化型の多量体構造を解明した。その結果 NLRP3 は不活性化状態において 12 量体を形成することで、シグナルドメイン同士の会合が抑制されていることが明らかとなった。また、NLRP3 の阻害剤である MCC950 の結合様式も明らかにした。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 清水グループ

- ① 研究代表者: 清水 敏之 (東京大学大学院薬学系研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・核酸認識TLR—UNC93B1との複合体構造
  - ・SLC29A3-TLR7との複合体構造
  - ・リソソームを場とする自然免疫関連因子の構造解析

### (2) 三宅グループ

- ① 主たる共同研究者: 三宅 健介 (東京大学医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
  - ・TLRストレス応答を誘導する共受容体の同定
  - ・TLR複合体と誘導されるTLR応答との関係についての解析

### (3) 向井グループ

- ① 主たる共同研究者: 向井 康治朗 (東北大学大学院生命科学研究科 助教)
- ② 研究項目
  - ・リソソーム機能の時空間ダイナミクス評価系の構築
  - ・TLRが制御するリソソーム時空間ダイナミクスの解析

### 【代表的な原著論文情報】

1) Structural basis for the oligomerization-mediated regulation of NLRP3 inflammasome activation. (2022)

*Proc Natl Acad Sci, USA.* **119**, e2121353119.