

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

2022 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ースダイナミクス

主たる共同研究者:

三宅 健介 (東京大学 医科学研究所 教授)

向井 康治朗 (東北大学 大学院生命科学研究科 助教)

## 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。

Toll 様受容体 (TLR) は、自然免疫を活性化させる 1 回膜貫通タンパク質であり、細菌やウイルスに由来する病原体関連分子パターン認識により活性化されることで細胞内へシグナルを伝達し、炎症性サイトカインやインターフェロンの産生を誘導する。

TLR3 は、リソソームに局在し、主としてウイルスに由来する二本鎖 RNA (dsRNA) を認識する。これまでの研究により、最短でおよそ 40 塩基対の dsRNA を介して二量体を形成することが明らかにされている。また、より長鎖の dsRNA によって活性化が増強されることが示されているが、その機構については不明な点が多かった。

二本鎖 RNA(dsRNA)をリガンドとする自然免疫受容体 TLR3 と長鎖の dsRNA との複合体構造をクライオ電子顕微鏡単粒子解析により構造決定した。この結果 dsRNA に沿って TLR3 がクラスター化して結合することを明らかにした。クラスター化には静電相互作用が重要な働きをしていることを明らかにした。TLR3 の多量体形成によって細胞内の TIR ドメインまたはそれを介した下流のアダプター分子の局所濃度が上昇することで、より効率的なシグナル伝達が可能となると考えられる。さらに、TLR ストレス応答を誘導する共受容体の同定や低倍率レンズを用いたリソソーム pH の自動定量系を確立した。

### 【代表的な原著論文情報】

1) TLR3 forms a laterally aligned multimeric complex along double-stranded RNA for efficient signal transduction. (2023)

Sakaniwa K, Fujimura A, Shibata T, Shigematsu H, Ekimoto T, Yamamoto M, Ikeguchi M, Miyake K, Ohto U, Shimizu T. Nature Commun. 14(1):164