

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 自然免疫における一本鎖核酸認識受容体の構造解明およびその応用

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

清水 敏之（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

主たる共同研究者

柴田 琢磨（東京大学医科学研究所 助教）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究課題では、自然免疫システムに関わるセンサーであるTLR（Toll like receptor）のうち、一本鎖核酸をリガンドとするTLR7ファミリー分子（TLR7, TLR8, TLR9）を対象として、（1）それぞれの分子単独での構造解析およびリガンドとの複合体の構造解析を行うことで自然免疫分子機構、即ち原子レベルでのリガンド認識機構の構造基盤を構築するとともに、（2）一本鎖核酸認識受容体のトランスジェニックマウス（自己免疫疾患モデルマウス）の作製および機能解析による核酸認識TLRの生理的役割の解明の2つを主な目的として研究が進められた。

研究代表者のグループは、TLR7ファミリー分子全てに関して、細胞外ドメインとリガンドとの複合体の立体構造を解くことに成功した。本チームが明らかにしたことは、（1）TLR7およびTLR8のいずれもが2つのリガンド結合部位をもち、第一結合部位には一本鎖RNAの分解産物であるモノヌクレオシドが結合すること、（2）TLR9も2つのリガンド結合部位をもち、第一結合部位にはCpG DNAが結合していたこと、（3）CpG DNAはエンドソームでDNA分解酵素DNaseIIによる分解によってつくられることである。これらの成果はいずれも、TLRによる一本鎖核酸認識機構の理解を著しく進めた。世界的に競争の熾烈な研究領域であるが、質の高い論文を輩出し、当該分野における世界のトップ研究者となったことを高く評価する。敢えて述べるのであれば、膜一回貫通型TLRの全長構造が研究期間中に解明できなかったことだが、現在進めているナノディスクの応用やクライオ電子顕微鏡による単粒子解析などを活用することにより克服し、是非とも構造解明まで進めて欲しい。

また、共同研究者のグループは免疫学的な研究課題を担当し、自己炎症疾患の発症におけるTLR7の関与を見出すなど多くの医学的な知見を得た。

研究期間中に得られた成果は、新規アンタゴニスト開発などの創薬にも繋がる重要な情報を提供しており、広い波及効果が期待される優れた成果である。今後も核酸認識TLRの構造・機能解明を進めていき、現在と同様、本研究分野をリードしていただきたい。

以上