

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病原体センサーである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二つを主な目的として研究が進められた。

これまでの研究期間では、(1) TLR7および TLR8のいずれもが二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も二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、(4) 自己炎症疾患の発症において、TLR7が関与していることなどを明らかにした。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促進させた。

これらの知見を基に、1年追加支援では、本研究課題の最大の目的である、TLR全長の構造解析に取り組んだ。精製方法として、界面活性剤の検証やナノディスクを用いた再構成を用いるなど、様々な工夫を行うことによって、非常に純度の高いTLR3タンパク質を高収量で精製することに成功した。残念ながら、不均一な分子の集合体であったために、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析によっても高分解能構造が得られなかった。一方で、TLR8とアンタゴニスト・アゴニスト、それぞれの共結晶構造解析に成功し、TLR阻害機構の理解が分子レベルで進展した。TLR7はssRNAを認識する受容体であるが、そのリガンド本体はRNAの代謝物であり、実際にはエンドリソソーム内におけるグアノシンセンサーとして作用することが判明した。また、ヒトSLC29A3異常症の発症メカニズムに、TLR8が関与することを明らかにした。いずれも自然免疫機構を理解するうえで、重要な成果であり、研究成果を高く評価する。

今後も引き続き試料調製等に創意工夫を行い、難しいテーマであるが、TLR3タンパク質そしてTLR7ファミリーの全長構造を解明し、TLR構造の全貌について原子レベルで明らかにして欲しい。

以上