

清水 敏之

東京大学大学院薬学系研究科
教授

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

§ 1. 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
 - 一本鎖核酸認識 TLR の構造生物学的研究
 - ・構造解析用組換えタンパク質の大量発現、精製、結晶化
 - ・核酸および各種合成リガンドとの X 線結晶構造解析
 - ・物理化学手法に基づく相互作用解析 (ITC, 超遠心分析など)

(2)「柴田」グループ

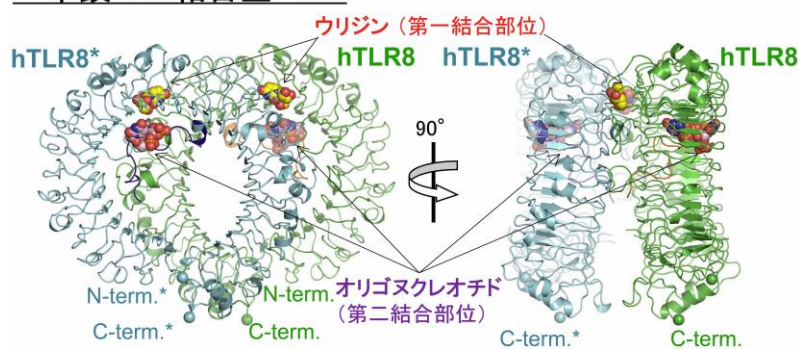
- ① 主たる共同研究者:柴田 琢磨 (東京大学医科学研究所、助教)
- ② 研究項目
 - 一本鎖核酸認識 TLR の分子細胞生物学的研究
 - ・構造情報に基づく変異体 TLR の生物活性測定
 - ・化合物スクリーニング
 - ・トランスジェニックマウスの作製および解析

§ 2. 研究実施の概要

ヒトをはじめとする高等動物では病原体を排除する免疫システムを備えており、最初に働く「自然免疫」はその後に働く「獲得免疫」と同様、生体防御において重要な役割を果たします。病原体由来の核酸等は強力に自然免疫応答を引き起こしますが、この応答は Toll 様受容体(Toll like receptor: TLR)を中心とする受容体タンパク質により認識されることが出発点となります。我々は一本鎖核酸等を認識する TLR7, 8, 9 に注目してその構造を明らかにし、その知見をもとに抗ウイルス薬や自己免疫疾患の治療薬開発を目指します。

TLR8 は一本鎖 RNA によって活性化されますが、どのようにして一本鎖 RNA を認識するのかについて、詳細な機構は不明でした。TLR8 は一本鎖 RNA とは構造的にも化学的にも大きく性質の異なる化学合成リガンドでも活性化されますが、この機構は大きな謎でした。我々は、TLR8 と一本鎖 RNA が結合した状態(複合体)の詳細な三次元構造を明らかにしました(1)。その結果 TLR8 には一本鎖 RNA そのものは結合しておらず、その分解産物であるウリジン(モノヌクレオシド)と オリゴヌクレオチドをそれぞれ別々の部位(第一結合部位、第二結合部位)で認識していることがわかりました。第一結合部位は合成低分子化合物の結合部位に相当し、2 量体界面に存在していました。第二結合部位は今回の研究で新たに見つかった結合部位で 2 量体界面から離れた場所に存在していました。つまり、TLR8 は一本鎖 RNA 自体を認識しているのではなく、一本鎖 RNA が分解されて生じるウリジンとオリゴヌクレオチドを同時に認識しており、これらの協調的な作用によって活性化されていることがわかりました。またこの観測事実は TLR8 が一本鎖 RNA と化学合成リガンドという構造的にも化学的にも大きく性質の異なる物質によって活性化されるという謎を解明するものであります。

一本鎖RNA結合型TLR8



これまで TLR8 は一本鎖 RNA を認識する受容体だと考えられていましたが、今回の結果からウリジンも同時に認識していることが明らかになりました。このことは、TLR8 を標的にした創薬において、2 つの部位で制御するという新しい視

点を取り入れた治療薬開発に応用できると期待されます。このほか TLR8 と各種リガンドとの構造活性相関研究(2)や、自己免疫疾患の一因である TLR7 の活性が抗 TLR7 抗体により抑制されることを示しました(3)。

(1) Tanji, H., et al. (2015) *Nature Struc. Mol. Biol.* **22**, 109-115

(2) Yoo, E., et al. (2014) *J. Med. Chem.* **57**, 7955-7970

(3) Kanno A, et al. (2015), *Nat. Commun.* **6** (6119)