

提出日：平成 30 年 5 月 18 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	免疫細胞表面受容体タンパク質活性制御機構の解明		
研究代表者	氏名	前仲勝実	
	所属機関名・部局名	北海道大学・大学院薬学研究院	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		共同研究員	
	○	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	藤原敏道		
<p>生体防御の最前線においては、免疫系を中心とする細胞表面受容体群が、腫瘍細胞・ウイルス感染細胞・感染微生物の表面抗原蛋白質を認識し、免疫細胞の活性化に関わっている。これら細胞表面で起こる現象を明らかにし人為的に制御することで、自己免疫疾患やがん、感染症を克服する特異性の高い免疫制御が可能になると期待される。細胞表面受容体のうち、結核菌表面の糖脂質を特異的に認識する Mincle とウイルス表面や細胞表面に存在する糖タンパク質のシアル酸を含む糖ペプチドを認識する PILRα を中心に研究を進めた。</p> <p>本年度は、Mincle の NMR のシグナルの帰属を進め、さらに脂質認識機構の詳細を明らかにするために、糖脂質の滴定を行い、その認識に関わる残基を明らかにした。その結果をもとに変異体を作製し、ELISA を用いた糖脂質との結合実験を行った結果、NMR の化学シフト変化が見られた残基への変異導入によって糖脂質との結合が失われることがわかった。一方で、NMR の化学シフト変化が見られた残基でも変異導入によって糖脂質との結合に変化がなかった残基もみられた。現在、その原因等について解明を進めている。PILRα はこれまでに単純ヘルペスウイルス侵入機構を理解するために、HSV-1 の glycoproteinB(gB)の糖鎖修飾ペプチド部分と PILRαの細胞外ドメインの共結晶構造解析を行い、糖鎖とペプチド領域の両方が PILRα認識に重要であることを明らかにした(Kuroki et al., PNAS, 2014)。さらに、阻害剤探索のために各種糖ペプチドを合成し、ITC による結合活性に評価および X 線構造解析による構造活性相関研究を進めた(Furukawa et al., JBC, 2017)。しかし、その糖ペプチドの認識には PILRα の大きな構造変化が必要であり、X 線構造解析ではその認識機構の全容を理解することが不可能であった。主に本年度進めた各種糖ペプチド添加時の三次元 NMR 測定及び TALOS 解析によって、X 線構造解析では明らかになっていなかった認識機構が明らかとなった（論文投稿準備中）。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 30 年 5 月 18 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp