

A2-09

物質共生を制御するバイオサーフィス蛋白質のリガンド認識

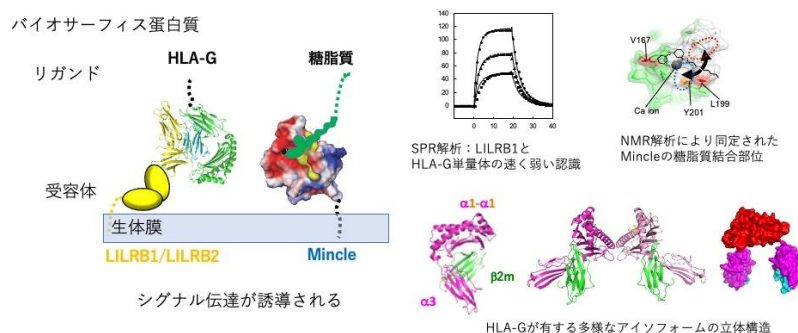
前仲 勝実 (北大薬)

細胞や微生物等の表面 (バイオサーフィスと呼ぶ) では、生体応答の出発点となるバイオサーフィス蛋白質(受容体)とリガンドの相互作用が起き、その後のシグナル伝達が誘導される。そのため、マテリアル (物質) を生体内に共生させるためには、最初の相互作用が想定されるバイオサーフィス蛋白質のリガンド認識を理解することは重要である。我々はこれまでにバイオサーフィス蛋白質の免疫系細胞表面受容体群に着目し、そのリガンド認識機構の解析を進めてきた。その結果、免疫系受容体とリガンドの認識には弱く速い結合と avidity 効果の組み合わせにより調整されていることがわかってきた。本講演では、下記の研究対象にバイオサーフィス蛋白質のリガンド認識機構を紹介したい。

1) 胎盤等の限られた組織でのみ発現し、免疫寛容を誘導する Human Leukocyte Antigen (HLA)-G とこれを認識する免疫チェックポイント受容体 Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors (LILR)の分子認識: HLA-G はジスルフィド結合を介した2量体、軽鎖欠損型、ドメイン欠損アイソフォーム (HLA-G2)などの多様な形態を有する。これらと LILR 受容体の認識について、結合解析や立体構造解析を進め、その分子認識機構の解明に取り組んだ^{1,2}。その結果、HLA-G 単量体と LILR との結合は、解離定数(K_D)が $\sim\mu\text{M}$ レンジの弱く、また速度論的パラメーターの速い認識であった。他方、HLA-G の2量体や HLA-G2 は2価の avidity 効果を有し、LILR に対して強い結合を示した。

2) 免疫系細胞表面受容体 macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) の糖脂質認識: Mincle は、結核菌細胞壁に存在する糖脂質トレハロースジミコール酸エステルの糖鎖と脂質の両方を認識し、免疫細胞を活性化する。TDM を模倣した可溶性の糖脂質リガンドを用いて、結合解析を行った。その結果、弱く速い認識であった。他方、糖脂質リガンドを内包したリポソームとは強く結合し、avidity 効果が観察された。次に、NMR 解析を進めた結果、複合体形成の有無にかかわらず、糖認識結合部位周辺のシグナルが観測されず、ゆらぎを含む認識であることがわかった³。

以上のことから、バイオサーフィス蛋白質のリガンド認識には、ゆらぎを含む弱い相互作用が見られ、多価効果との兼ね合いで、シグナル伝達が制御されていることが示唆された。



- 1) M. Shiroishi, et al., *PNAS*, **2003**, 100, 8856-61. *PNAS*, **2006**, 103, 16412-17.
- 2) K. Kuroki, et al., *J Immunol.* **2017** Mar 27. pii: 1601296.
- 3) A. Furukawa, et al., *Structure*, **2023**, S0969-2126(23)00194-6.

PROFILE

前仲 勝実 (北海道大学 大学院薬学研究院 教授・九州大学 大学院薬学研究院 教授)

1996年 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 (博士) 修了, 日本学術振興会特別研究員、HFSP 長期博士研究員 (オックスフォード大)、国立遺伝学研究所助手, 九州大学生体防御医学研究所助教授を経て、2010年より北海道大学大学院薬学研究院教授 (現職)。同大創薬科学研究教育センター長。2023年より九州大学大学院薬学研究院教授兼務。日本免疫学会研究奨励賞(2008年)受賞。専門は免疫学・生物物理学・構造生物化学を主とするライフサイエンス分野。