

提出日：平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 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	免疫機構に關与する細胞表面受容体タンパク質のリガンド認識機構の比較	
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
		国際共同研究課題
	○	超高磁場NMR 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とその相手となる分子との激しいやり取りが交わされている。相手となる分子としては、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が挙げられる。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。本研究では細胞表面受容体の糖脂質の成分と結合する C 型レクチン受容体 Mincle と単純ヘルペスウイルスの細胞侵入に關与する免疫細胞表面受容体 PILRα を中心に研究を進める。これまでにこれら受容体について化合物ライブラリースクリーニングから特異的に結合する低分子化合物の情報が得られている。本研究では NMR を利用しアミノ酸残基レベル、さらに原子レベルでリガンド認識機構と阻害剤探索を目的とした。</p> <p>PILRα については、PILRα 単体とリガンドとの複合体形成時の構造変化を確認するためカルボニル炭素の化学シフト値による二面角情報の取得を行い、この結果から 2 次構造予測を実施し PILRα 上の複合体形成時に構造変化を起こす領域を同定した。化合物ライブラリースクリーニングにより阻害剤候補として上がったいくつかの化合物について ^{15}N ラベルサンプルへの滴定実験を行ったが、いずれの化合物についても大きな化学シフト変化を観察することはできなかった。そこで ^{19}F 化合物ライブラリーの NMR スクリーニング実験を行った結果、新たにいくつかの候補化合物が見つかった。今後、^{19}F 化合物スクリーニングにより見出された結合阻害剤候補の低分子化合物の NMR 滴定実験を行い、PILRα 上のこれらの化合物の相互作用領域を同定する。さらに本来のリガンドとの相互作用領域の比較を行っていき、この結果を FBDD による阻害剤開発へとつなげていく。</p> <p>Mincle については、前年度の研究により良好なスペクトルが得られる測定条件が見いだされたので、本年度はこの条件でリガンドの滴定実験、主鎖の帰属のための 3 次元スペクトル測定を実施した。これにより、主鎖の帰属は約 80% 終了した。残りの 20% はフレキシブルな領域に位置しており、シグナルのブロードニングの激しい領域に相当する。今後はこの領域のシグナルの帰属に取り組んで行く。</p>		