

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	トロンボモジュリンと活性化プロテイン C の結合様式の解析		
研究代表者	氏名	島岡 要	
	所属機関名・部局名	三重大学大学院医学系研究科 分子病態学	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	国際共同研究課題	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	高木 淳一 教授 (大阪大学 蛋白質研究所 高木研究室)		
(背景と目的)			
<p>血管内皮細胞の膜表面には抗凝固因子として作用するトロンボモジュリン (Thrombomodulin: TM) や Endothelial Protein C Receptor (EPCR) が発現している。TM は血管内皮細胞上で血液中のトロンビン (IIa) と結合して抗トロンビン作用を発揮し、抗凝固活性を示し、EPCR は TM-IIa 複合体と相互作用して、凝固阻止因子であるプロテイン C (Protein C: PC) を飛躍的に活性化して、活性化 PC (activated PC: APC) に変換させる。しかしながら TM-IIa-PC (APC)-EPCR の 4 者の複合体が血管内皮細胞上でどのように形成され、また形成されるなら各分子がどのような結合様式を示すかについての詳細は明らかではない。</p> <p>我々はリコンビナント TM タンパク (IgG1-Fc の配列を融合したキメラタンパク) および TM の細胞外ドメイン (Domain 1: レクチン様ドメイン、Domain 2: EGF 様ドメイン、D3: セリンスレオニンリッチドメイン) のうち Domain 1, 2 をそれぞれ欠失させた変異タンパクを作成し、SPR を用いて TM-IIa-PC (APC)-EPCR の複合体の結合様式を解析した。</p>			
(結果)			
<p>結果 1: 過去の研究で示されているように TM Domain-123 (TM の全ての細胞外ドメイン) と IIa との結合には TM の Domain 2 が必須であることが確かめられた。</p> <p>結果 2: TM の Domain 2 と PC は血管内皮細胞上で結合すると考えられているが、我々の検討では TM と PC の結合は認められなかった。しかし、リガンドとして TM と IIa を同時に固相化するとアナライトの PC は Domain 2 依存的に結合を認めた。</p> <p>結果 3: TM と APC は TM の Domain 1 に結合する可能性が示唆された。また IIa が APC と直接結合する可能性も示唆された。</p>			
(考察)			
<p>以上の結果から血管内皮細胞上で TM-IIa 複合体が PC や APC の結合と解離を行う際に TM の各ドメインの構造を利用し機能している可能性が考えられた。</p>			