

# 一本鎖核酸を認識する Toll 様受容体の構造科学的研究

## Structural study of single stranded nucleic acid-sensing Toll-like receptor

清水敏之・東京大学大学院薬学系研究科

構造生物学は生命科学研究の一分野として認知されており、この分野では量子ビームの役割は極めて大きい。本講演では量子ビームを用いた成果の一端を紹介する。

自然免疫システムは病原微生物感染に対する重要な生体防御システムの一つであり、ヒトのみならず昆虫などの無脊椎動物、植物にも備えられている。Toll 様受容体 (TLR) は細菌やウイルスなど病原体の分子パターンを認識するセンサーとして働き、細胞内のシグナル系を活性化させ自然免疫応答を引き起こす。特に一本鎖核酸を認識する TLR の活性化機構の解明をめざし、TLR8 および TLR9 の構造科学的研究に取り組んだ。

TLR8 (および TLR7) はウイルスや細菌に由来する一本鎖 RNA を基質とするが、興味深いことに両者は低分子性の化学合成リガンドによっても活性化される。この化学合成リガンドの化学構造は RNA の塩基部分と類似しているが、RNA 鎖という観点で考えた場合化学合成リガンドとは化学的性質も構造的にも大きく異なる。性質が大きく異なる両者が同様に活性化できるのかは大きな謎であった。我々は TLR8 の構造科学的研究を通してこの謎を解明することに成功した。

まず我々はヒト TLR8 の細胞外ドメインの立体構造および化学合成リガンド (CL097, CL075, R848) との複合体構造を決定した (Science, 2013)。その結果リガンドの詳細な認識機構を明らかにし、さらにリガンド結合によって不活性型 (リガンド非結合型) TLR8 が大きな構造変化を起こして活性型 (リガンド結合型) になることを明らかにした。

さらに我々は TLR8 の細胞外ドメインと一本鎖 RNA との複合体構造を決定した (Nature Struct Mol Biol, 2015)。驚いたことに長鎖の RNA を結晶化に用いたにも関わらず、ウリジンと短鎖の RNA しか観測されなかった。このことは TLR8 の基質は一本鎖 RNA というよりも、ウリジンであることを強く示唆する。しかし、ウリジン単独では結合力も活性化能も低い。ここで短鎖の RNA を添加するとウリジンによる結合力も活性化能も飛躍的に上昇することを明らかにした。以上のことから、TLR8 は一本鎖 RNA の助けは必要であるがウリジンセンサーであることがわかった。

一方、TLR9 は CpG 配列を含む一本鎖 DNA を基質とする。TLR9 についても DNA との複合体解析に成功してその詳細な認識機構、活性化機構を明らかにした (Nature, 2015)。TLR9 についても本講演で触れたい。