

## 自然免疫の構造生物学

稲垣 冬彦 (北海道大学 薬学研究科 教授)

### 【概要】

自然免疫とは、病原体に特有の分子が示すパターンを認識することにより、体内への病原体侵入を感知し、それを除去するシステムである。細菌感染に対しては LPS、ウイルス感染に対しては二重鎖 RNA が固有の分子として認識される。我々は自然免疫の機構をタンパク質の構造を基盤として解明することを目的として研究を行っている。対象は好中球活性酸素発生系とインターフェロン産生系のシグナル伝達である。

好中球は細菌を貪食すると、活性酸素を発生して殺菌する。活性酸素は生体にとって危険であるため、その発生は厳密に制御される必要がある。そのため、活性酸素発生系の酵素である NADPH 酸化酵素は膜画分と細胞質成分よりなり、活性化された細胞質成分が膜画分と結合したときにのみ活性酸素が発生するように制御されている。また、ウイルス侵入に対してはインターフェロン産生の転写因子である IRF-3 がリン酸化されることによりインターフェロン産生スイッチをオンにし、生体を抗ウイルス状態に保つ。本研究はこれらの制御機構を、タンパク質の立体構造の知見に基づいて明らかにすることを目的とする。

### 【期待される成果】

病原菌やウイルスにより引き起こされる感染症は、現在なお人類にとって脅威であり、第三世界では最も深刻な死因のひとつとなっている。我々は感染症を防御する蛋白質の活性化機構を立体構造に基づいて明らかにする。活性酸素は生体にとって有害であり、不必要になった時点で直ちに活性酸素の発生を停止させる必要がある。このような抗炎症剤の開発や生体の持つ抗ウイルス作用を利用した抗ウイルス剤の開発も視野に入れて研究を行う。

### 【関連の深い論文・著書】

Yuzawa S, Ogura K, Horiuchi M, Suzuki NN, Fujioka Y, Kataoka M, Sumimoto H, Inagaki F. Solution structure of the tandem Src homology 3 domains of p47phox in an autoinhibited form. *J Biol Chem.* 2004 Jul 9; 279(28): 29752-60.

Takahashi K, Suzuki NN, Horiuchi M, Mori M, Suhara W, Okabe Y, Fukuhara Y, Terasawa H, Akira S, Fujita T, Inagaki F. X-ray crystal structure of IRF-3 and its functional implications. *Nat Struct Biol.* 2003 Nov; 10(11): 922-7.

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 87,900,000 円

【ホームページ】 <http://protein.pharm.hokudai.ac.jp/>