

# 自然免疫システムにおける 病原体認識に関わる分子群の構造解析

代表機関名：大阪大学免疫学フロンティア研究センター

代表研究者：石井 健

## 背景

- 核酸（DNA、RNA）も自然免疫を引き起こす
- 自然免疫機構を理解することで、核酸ワクチン製造や自己免疫疾患の治療が可能になる
- 核酸のセンサーとなる「Toll 様受容体（TLR）」の構造・機能解析が必要

## 成果

- 核酸の自然免疫機構を解明した
- 核酸ワクチン、インフルエンザワクチンなどの作用機構を解明した
- TLR の大量精製法を確立し、構造解析に適した結晶づくりを進めている

ヒトをはじめとする高等動物では、病原体のもつ抗原を認識し、その病原体を排除しようとする「獲得免疫」がはたらくことがよく知られていますが、その前段として不特定の病原体を排除する「自然免疫」もはたらいています。自然免疫の研究はここ10年ほどで急速に進み、特に、これまで非自己として認識されることはないと考えられていた核酸（DNA、RNA）が、自然免疫を引き起こすことが明らかになりました。この免疫機構を理解することで、核酸ワクチンの製造や、アレルギー疾患やリウマチなどの自己免疫疾患の治療が可能にな

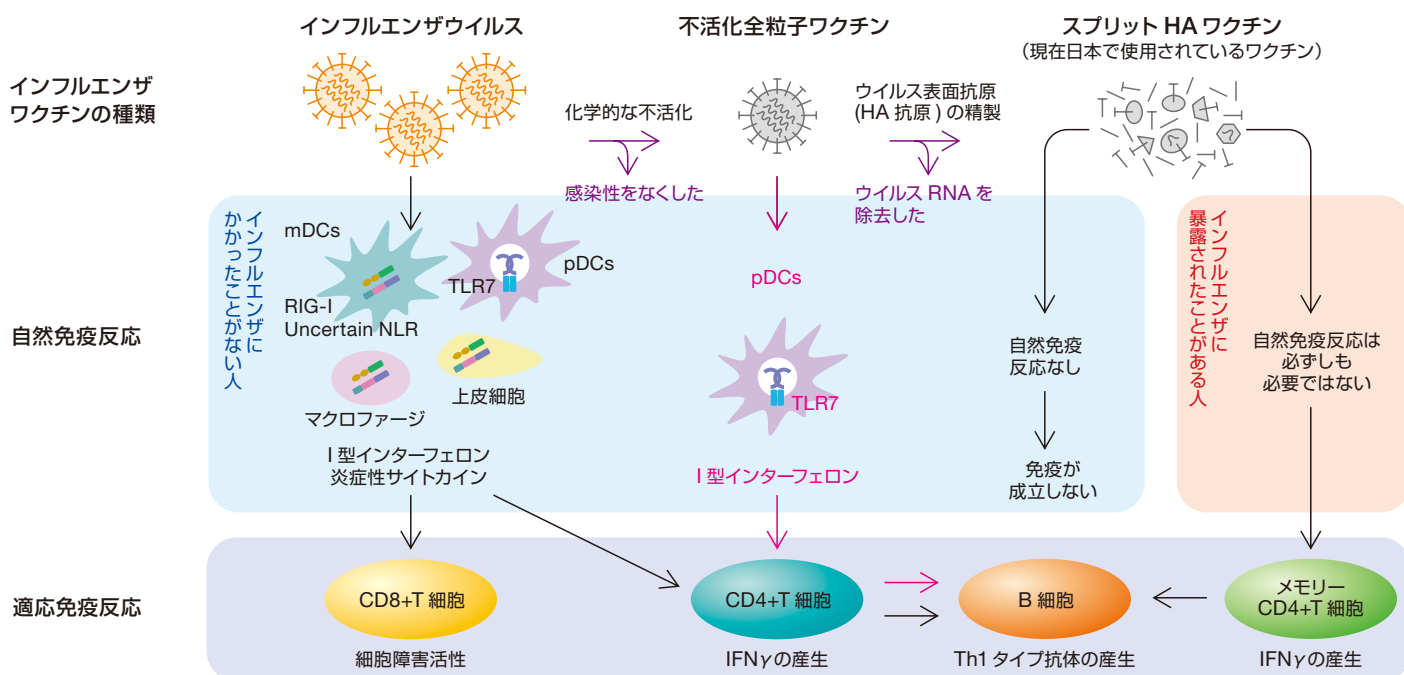
ると期待されます。

核酸が引き起こす自然免疫は、「Toll様受容体（TLR：Toll like Receptor）」などの受容体タンパク質が、病原体に由来する核酸を認識することが出発点となります。私たちは、各種疾患への応用可能性や科学的観点から優先順位を決め、TLR9、TLR2、RIG-Iを中心に作用機構の解明を目指しています。

構造解析のためには、受容体タンパク質を大量につくり、結晶化させることが必要です。しかし、私たちは動物細胞を使って、TLR9をはじめとするタンパク質を大量に

つくることには成功しているものの、タンパク質の純度を上げて結晶化させるのには苦勞しており、微結晶しか得られていません。このため、結晶化条件をさらに検討するとともに、新たに、GFP（緑色蛍光タンパク質）と融合させた受容体タンパク質も作製し、精製と結晶化を進めています。

一方、核酸が引き起こす自然免疫の作用機構の解明では大きな成果をあげています。TLRを介さずに核酸が引き起こす自然免疫の機構や、DNAワクチンが効果を発揮するしくみを明らかにしました。さらに、特筆すべき研究成果としては、インフルエンザワクチンの作用機構を解明しました。インフルエンザワクチンには、弱毒化、不活性化全粒子、不活性化スプリットの3種類があります。これらの作用機構を、マウスやヒトの実験系で詳細に解析しました。この成果は、ワクチン開発の方向や接種すべきワクチンの選択において、非常に重要になると考えています。



インフルエンザワクチンの作用機構。図版提供：石井 健