

タンパク質構造に立脚した DOCK2シグナル伝達機構の解明と創薬への応用

代表機関名：九州大学生体防御医学研究所

代表研究者：福井宣規

背景

- 免疫は必須の生体防御機構だが、免疫応答することにより引き起こされる疾患もある
- 細胞運動をはじめ、さまざまな細胞機能は、Rac というシグナル分子によって制御されている
- DOCK2 は免疫細胞における Rac 活性化のマスター分子である
- DOCK2 の構造・機能を解析すると、免疫難病の新しい治療法開発につながる

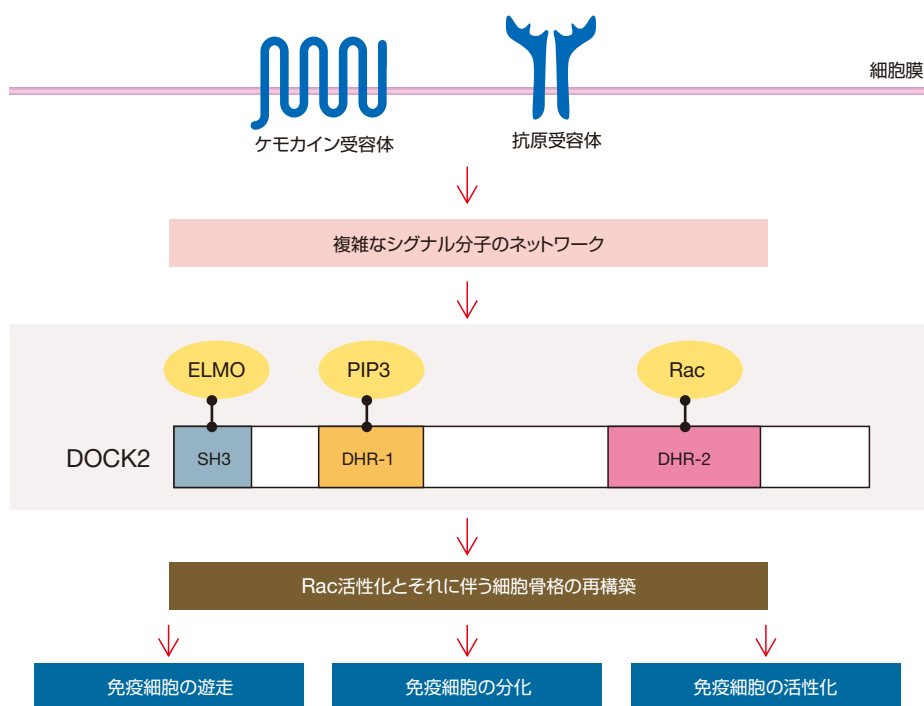
成果

- まるごとの DOCK2 およびドメインとほかの分子との複合体の調製、構造解析を行った
- DOCK2 の信号伝達を阻害する低分子化合物を同定し、免疫難病の新薬開発に向けて一歩進んだ
- DOCK2 が I 型インターフェロンの産生やアレルギー反応の制御にかかわっていることを発見した
- 好中球が動く際、DOCK2 の細胞内での位置を決定するメカニズムを解明した

免疫は感染に対する生体防御機構です。その一方で、免疫応答したために自己免疫疾患や移植時の拒絶反応を起こすこともあります。このような不適切な免疫反応は、リンパ球などの免疫細胞が標的組織に侵入することで引き起こされます。このため、

細胞内のタンパク質の構造と機能に基づいて、免疫細胞の動きを制御することができれば、自己免疫疾患や拒絶反応の治療や予防に役立つと考えられます。

免疫細胞（例えばリンパ球）が動くためには、細胞表面にある受容体が細胞外の



DOCK2は免疫細胞においてRacを活性化させる分子である。ケモカイン受容体などからのシグナルがDOCK2を介して伝わり、最終的に細胞骨格のアクチン繊維にはたらきかけて細胞の移動や、分化、活性化が起こる。

図版提供：福井宣規

ケモカインというタンパク質を感知し、その信号が細胞内のいくつかの因子をジリヤードの玉のように次々と伝わり、最終的にRacという分子を活性化させることが必要です。その因子の1つとして重要な役割を果たしているのが、私たちの発見したDOCK2というタンパク質です。私たちは、DOCK2を中心とした信号伝達経路の詳細を明らかにする研究を進めてきました。

DOCK2は約1800個のアミノ酸からなり、いくつかの部品（ドメイン）が組み合わさっている大きな分子です。私たちは、DOCK2または各ドメインがほかの分子と会合している複合体の構造解析を行いました。例えば、DOCK2が機能するために、SH3ドメインを含むN末端の領域がELMO1というタンパク質と結合することが重要です。私たちは、DOCK2のN末端とELMO1タンパク質の結合ドメインの複合体の結晶化を行い、その構造を決定することに成功しました。

機能面では、好中球という免疫細胞が動く際、DOCK2の細胞内での位置が2種類の異なるリン脂質により連続的に制御されていることを発見しました。一方、形質細胞様樹状細胞と呼ばれる特殊な細胞が、I型インターフェロンを産生することで、ある種の自己免疫疾患の発症にかかわることが知られています。私たちは、DOCK2が形質細胞様樹状細胞によるI型インターフェロン産生に重要な役割を演じることを明らかにするとともに、DOCK2がTリンパ球において機能し、アレルギー反応の制御にかかわることも見だしました。

このようにDOCK2は、細胞の動きばかりでなく、さまざまな細胞高次機能を制御しており、不適切な免疫反応を抑制するための標的となると考えられます。これまでに私たちは、DOCK2からRacへの信号伝達を阻害する低分子化合物を同定することに成功しており、薬の開発に一歩近づくことができました。