


江崎 芳 論文審査の要旨


論文題目 NMR に基づくケモカイン受容体 CCR2 と制御因子フロントとの相互作用解析

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の C 末端膜近傍領域 (Pro-C) は、GPCR の活性制御に関与していることが知られている。フロントは、ケモカイン受容体 CCR2 および CCR5 の Pro-C に結合し、白血球の遊走シグナルを制御する細胞内因子である。本研究は、ケモカイン受容体—フロント間相互作用によって制御されるケモカインシグナルの伝達機構を構造生物学的に解明することを目的とする。

構造生物学的解析には、ミリグラムオーダーでの精製タンパク質が必要である。そこで、まずフロントおよび CCR2 の Pro-C の大腸菌大量発現系を構築し、精製方法を確立した。精製したタンパク質を用いて、NMR 解析を行い、Pro-C がフロントと結合して α -helix 構造を形成することを明らかにした。また、転移交差飽和法を適用してフロント結合面の同定を行った。その結果、フロント上で Pro-C が両親媒性の α -helix 構造をとり、疎水性面でフロントと結合することが示唆された。次に、膜環境下での Pro-C の NMR 解析を行ったところ、Pro-C は膜上で α -helix 構造をとることが明らかになった。また、交差飽和法により、膜結合面が疎水性面であることがわかった。これらの結果は、Pro-C 上のフロント結合面が、膜結合面と重なっていることを示している。以上のことから、CCR2 がケモカインを認識することで、Pro-C の膜への配向が変化し、フロントとの結合および下流のシグナルの活性化がおこるといふケモカインシグナルの制御仮説を提唱する。

GPCR の結晶構造において、Pro-C が疎水性面を膜方向に向けた両親媒性 helix 構造をとることが報告されている。本研究の成果は、GPCR における Pro-C を介したシグナル伝達の構造的基盤の確立につながることを期待される。また、フロントを介した白血球の遊走に関わるシグナル伝達機構が明らかとなれば、新規抗炎症薬の開発に貢献するものと考えられる。

審査委員 構造機能物理化学分野 教授 寺沢宏明 

審査委員 生体機能分子合成学分野 准教授 藤田美歌子 

審査委員 薬学生化学分野 准教授 三隅将吾 