

平成 26 年 12 月 11 日



国立大学法人岐阜大学
国立大学法人京都大学

免疫・神経難治疾患の治療薬開発を促進する インターロイキン 18 複合体 3 次元立体構造解明

<要旨>

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・同大学院連合創薬医療情報研究科は、京都大学大学院理学研究科生物物理学教室構造生理学分科、同大学院工学研究科分子工学専攻生体分子機能化学講座などとの共同研究で、インターロイキン 18 (IL-18) が受容体 (レセプター) に結合した複合体の 3 次元立体構造を世界に先駆けて解明しました。この複合体を原子の解像度で構造解明したことにより、新しい薬剤開発が大きく進むこととなります。本研究の成果は、2014 年 12 月 15 日付「Nature Communications」で公開される予定です。

<背景>

人の体には、細菌やウイルスなどの病原体が侵入すると、サイトカインという物質を誘導して感染から体を守る働きがあります。IL-18 はサイトカインのひとつで炎症を強く誘導し、病原体の排除に働きますが、一方で IL-18 が過剰に産生されることで関節リウマチなどの免疫・神経難病を含む、多くの疾患の発症・増悪を引き起こされます。インターロイキン活性化に対する薬剤として、抗体をはじめとする生物製剤がすでに臨床応用されていますが、分子量が小さく、細胞膜の中や核にまで入り込むことができる低分子薬剤の開発はまだ十分なされていません。IL-18 についても阻害薬剤開発が期待されていますが、薬剤開発の重要な基礎となる IL-18 とレセプター 2 種類の 3 者複合体構造、及び、その活性化メカニズムの詳細は、技術的にきわめて困難であったため、研究の開始からこれまでの約 20 年間、未解明でした。

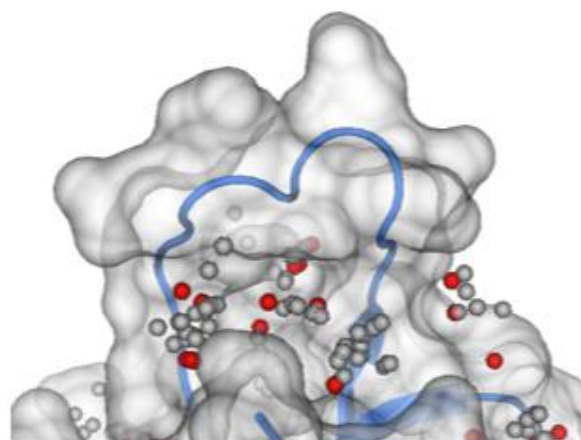
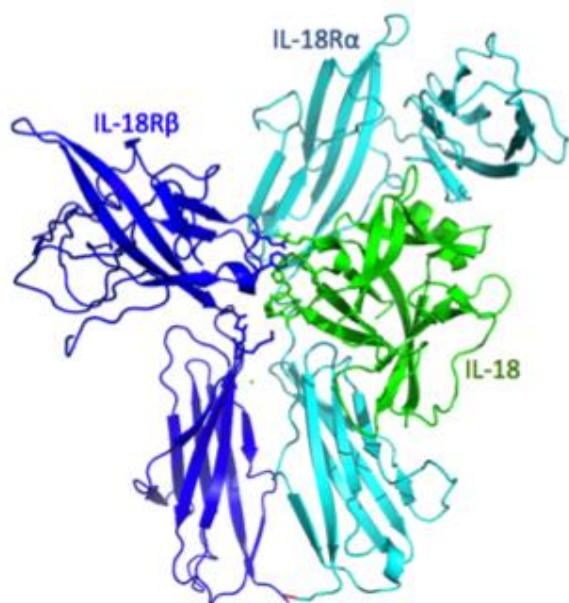
<研究内容>

本研究グループは、遺伝子組み換え技術を用いて IL-18 蛋白と IL-18 レセプター蛋白を合成し、エックス線結晶構造解析の技術を用いて、複合体の 3 次元立体構造を原子解像度で明らかにしました。これにより IL-18 (緑色) は IL-18 レセプター α (水色) に囲まれ

るように結合し、IL-18 レセプター β （青）は IL-18 レセプター α の側面に並んで IL-18 と結合することが分かりました。（下図左）また、IL-18 と IL-18 レセプター β の相互作用面に位置するアミノ酸の作用を溶液 NMR 法や表面プラズモン解析、細胞機能実験の手法を用いて測定し、IL-18 側と IL-18 レセプター β 側に位置するそれぞれ数個のアミノ酸が相互作用に重要な働きを持つことが分かりました。これらの結果は、これまで、未解明なままであった IL-18 のシグナル伝達の詳細を世界で初めて明らかにしたものです。

<今後>

同研究グループでは、以前より立体構造に基づいた IL-18 のシグナル伝達阻害薬剤の開発を進めており、すでにいくつかの候補分子が特定されていますが、今回の研究成果により、活性化部位に特異的な薬剤設計を、薬剤分子と同じ原子のスケールにて行うことが可能となりました。今後、臨床応用が加速されると考えられ、種々の免疫・神経難治疾患等に対する新しい治療法の開発につながると期待されています。



解明された複合体立体構造

（緑色：IL-18、水色：レセプター α 、青色：レセプター β ）

構造を用いた阻害薬開発

（結合部位を阻害する薬剤を設計）

<論文情報>

論文タイトル：The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18

学会誌名：Nature communications

著者：岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	木村豪*、山本崇裕、大西秀典**、加藤善一郎
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	加藤善一郎
京都大学大学院理学研究科	朽尾豪人**
京都大学大学院工学研究科	堤尚孝*、有吉真理子、白川昌宏
横浜市立大学生命医科学研究科	有田恭平
米国アルゴンヌ国立研究所	Xiaobing Zuo
平成医療短期大学	近藤直実
北海道大学大学院薬学研究院	前仲勝実
静岡大学グリーン科学技術研究所	朴 龍洙

*筆頭著者、**責任著者

<用語解説>

- ・ サイトカイン：細胞から放出される生理活性タンパク質で、細胞間情報伝達分子として働く。
- ・ インターロイキン：サイトカインの一種。特にリンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞が産生する生理活性タンパク質を言う。なお、生理活性タンパク質とは、生体に作用し、種々の生体反応を制御するタンパク質である。特異的な反応に関与しており、ごく微量で十分な反応がみられる。
- ・ 解像度：コンピュータのモニターやデジタルカメラなど画像を扱う装置において、画像を表示したり入力したりできるデータの細やかさを表した数字として使用されるが、記事中の解像度は、観測するものがどこまで細かく観測されているかについて述べている。原子解像度とは原子一つ一つの位置を正確に区別できるほど細かく観測ができるという意味。
- ・ 関節リウマチ：免疫の異常により関節の腫れや痛み、また変形をきたす疾患。IL-18は症状の増悪因子として知られている。なお、増悪とは、症状が悪化することで、もともと悪かった状態がさらに悪くなることである。
- ・ 低分子薬剤：分子量が300から500くらいの範囲で小さく、細胞膜の中や核にまで入り込むことができる薬剤のこと。化学合成が可能な場合に大量生産が可能となり、価格を下げることができる。
- ・ エックス線結晶構造解析：タンパク質の形（立体構造）を決定する方法の一つ。対象とするタンパク質の結晶にエックス線を照射し、散乱したエックス線から原子の位置を決定する。立体構造を知ることによって、そのタンパク質の持つ性質が表れる仕組みを理解することができる。