

免疫制御タンパク質の多量化機構を解明

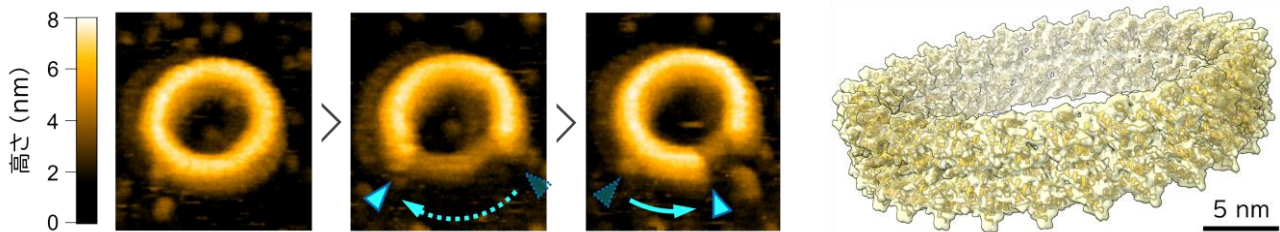
—タンパク質が集まるのがシグナルとなる—

概要

笠井一希 理学研究科博士課程学生（研究当時）/現 大阪大学大学院生命機能研究科特任研究員と朽尾豪人 同教授の研究グループは、自然免疫タンパク質 MyD88 がシグナル伝達の際に形成する多量体の構造を解明し、「多量化によるシグナル制御」の分子機構を明らかにしました。本研究は、紺野宏記 金沢大学准教授、成田哲博 名古屋大学准教授、大西秀典 岐阜大学教授、難波啓一 大阪大学特任教授（常勤）、古寺哲幸 金沢大学教授らとの共同研究です。

病原体などから体を守る免疫システムにおいて、MyD88 は受容体からのシグナルを細胞内に伝える役割を果たしています。その際、MyD88 分子の「集積」が必須であることが知られていましたが、その集積の意義については十分に理解されていませんでした。本研究では、高速原子間力顕微鏡によるリアルタイム観察とクライオ電子顕微鏡による原子レベルの解析を組み合わせ、MyD88 が形成する多量体の構造と、その生物学的意義を明らかにしました。MyD88 は悪性リンパ腫やシュニッツラー症候群など多くの疾患に関与しています。本成果は、これら病態の分子レベルでの理解や、将来的な治療戦略の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、2026年4月17日に国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



©Springer Nature（改変）

©京都大学
作成：Kazuki Kasai

MyD88 が形作るリング状の多量体構造

左図. 高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)により捉えた多量体が一部崩壊した後に再構築されていく様子。
右図. クライオ電子顕微鏡法(cryo-EM)により明らかになった原子レベルでの多量体の詳細モデル。
nm(ナノメートル)は 0.000000001 mのこと。

1. 背景

私達の体に備わった免疫系は生体内に侵入した異物や外敵を排除し、体を病気から守る防衛機構であり、その基礎研究は生物学のみならず医学的にも重要な意義を有します。自然免疫系において重要なタンパク質である **MyD88**^{*1} は、病原菌やウイルスが体内に侵入した際に、それを検知した TLR または IL-1R^{*2} に結合して集積し、下流のタンパク質群（キナーゼなど）を活性化させます。その結果、細胞外からのシグナルが細胞内へと伝わることで、炎症反応などの生体防御に必要な遺伝子群の発現が促されます。ライブセルイメージング^{*3} 研究により、一定数の MyD88 が集まることではじめて、キナーゼ群と形成されるシグナル伝達複合体が安定化し、シグナルが「オン」になることが示されました。このことから、「集積した MyD88 の数」がシグナルのオン/オフを決めるという「物理的しきい値 (physical threshold)」モデルが提唱されています。しかし、MyD88 が集積し形成する構造や形成メカニズム、そして集積することの生物学的意義についてはほとんど分かっていませんでした。

本研究では、MyD88 が自己集合して作る多量体の構造を原子レベルで明らかにし、それがどのようにシグナルの伝達を制御するかを調べました。

2. 研究手法・成果

まず、MyD88 のうち受容体との結合と自己集合を担うユニットである TIR ドメインを調製し、電子顕微鏡で観察したところ、リング状の多量体が自発的に形成されることを発見しました (図1左)。さらに、クライオ電子顕微鏡法^{*4} を用いた原子レベルでの構造解析を行ったところ、リング状の多量体は、直列に並んだ TIR ドメインからなる二本の「鎖」が、反平行に結合した二層構造であることが明らかになりました (図1中)。個々の TIR 分子に着目すると、単量体時とは構造の一部が大きく変化しており、これが隣接する TIR 分子との強固な結合に寄与し、多量体を安定化していました (図1右)。

次に、この多量体の生理的な意義を検証するために、培養細胞を用いてインターロイキン 18 (IL-1 ファミリーの1つ) のシグナル伝達活性の試験を行いました。その結果、MyD88 の多量化に関わる部位に変異を導入すると、シグナル伝達に大きな影響が現れることが確認されました。これにより、本研究で決定した多量体は細胞内でも形成されており、シグナル伝達に関与していることが示されました。ただし、細胞内では、リングそのものではなく、部分的な二本鎖状態が形成されていると考えられます。

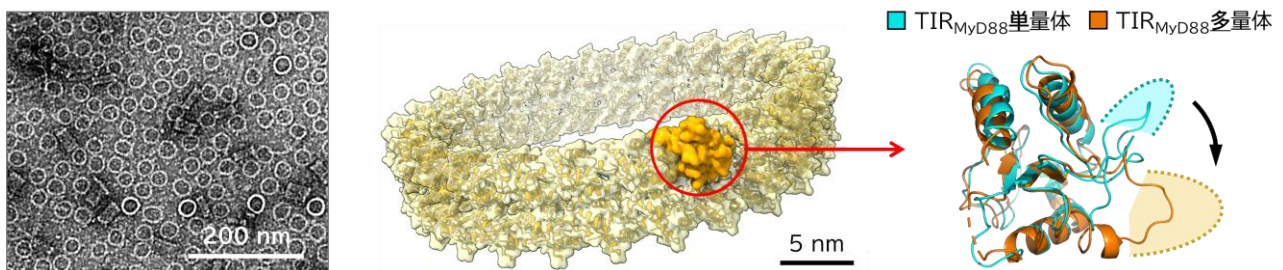


図1. 集合した TIR_{MyD88} ドメインが形作る多量体構造とその詳細

左図: 生理的な条件下で一定時間静置後に観察した TIR ドメイン。自発的にリング状構造を形成する。中図: クライオ電子顕微鏡により原子レベルで明らかになったリング状構造。26 個の TIR 分子がリング状に配列しており、それが 2 層に積み上げられている。右図: 構造決定された TIR の分子モデル(オレンジ)。既知の単量体の分子モデル(シアン)と重ね合わせると、右側に突き出したループ部分の構造が大きく異なる。多量化に伴いループの構造が変化していることが分かる。

続いて、この多量化のメカニズムを知るために、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) ^{※5} を用いた分子動態の観察を試みました。その結果、TIR 分子が解離と再結合を繰り返す様子を分子レベルで可視化することに成功しました (図 2 左)。興味深いことに、多量体の再形成 (TIR 鎖の伸長過程) は観察画像上で反時計回りに相当する一方向にのみ起きました。多量体を構築するうえで、TIR ドメインのループ部分の構造変化が必要であること (図 1 右) を踏まえ、ループ部分の再編成がエネルギー障壁となり、TIR 鎖伸長の方向を制御していることが考えられます。さらに、このエネルギー障壁が、生体内での MyD88 の不要な自己集合を抑制し、誤ったシグナル伝達を防いでいる可能性も示唆されます。

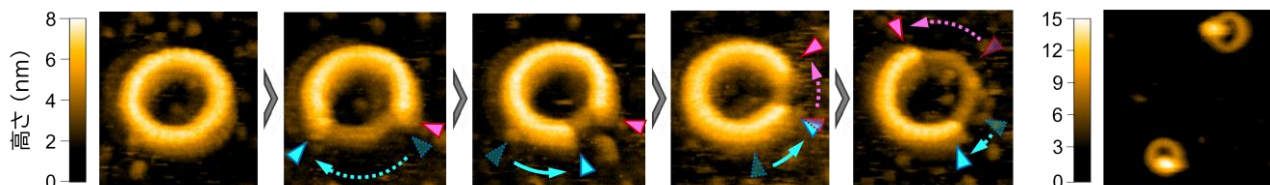


図2. 高速原子間力顕微鏡によるリング状構造の動態観測

左図:崩壊(点線矢印方向)と再形成(実線矢印方向)を繰り返す TIR 多量体をリアルタイムで観察した。崩壊はシアン・ピンク矢印の両方向で起こる一方、再形成は反時計回り(シアン矢印方向)でのみ進行する。右図:TIR 多量体の上部に TLR 受容体が結合する様子。TLR は MyD88 と結合する細胞内領域のみを用いている。

最後に我々は、TIR 多量体に TLR 受容体が結合する様子を HS-AFM 観察することにも成功しました (図 2 右)。これらの結果や他の生化学データも統合することで、「MyD88 の多量化」がシグナルを伝達する過程であることが明らかになりました (図 3)。すなわち、TLR や IL-1R が活性化すると、複数の MyD88 が局所的に集まり、ある一定の濃度に達すると MyD88 はエネルギー障壁を乗り越え、4 量体程度の「核」を形成できるようになります。一度、核ができれば多量体形成が急速に進み、下流のキナーゼ群の集積・活性化が引き起こされるのです。

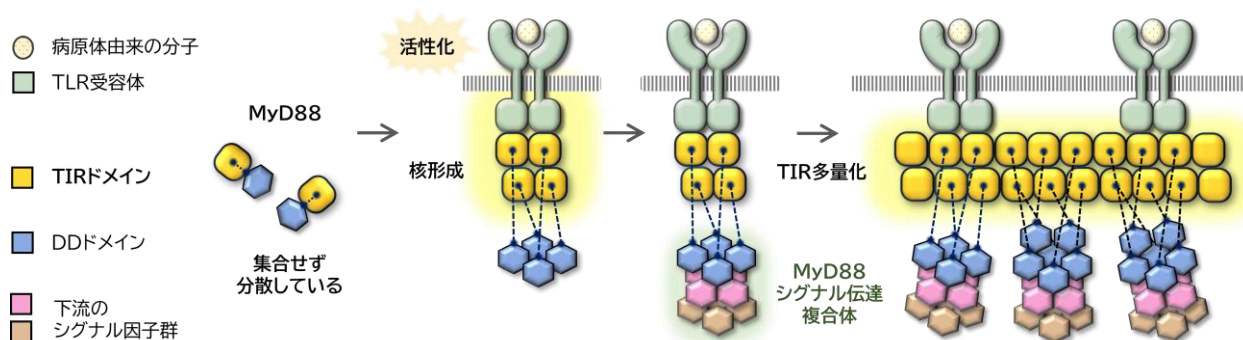


図 3. MyD88 多量化を介したシグナル制御モデル

受容体によって一定数以上の MyD88 が集められると多量化が始まりシグナル伝達が始まる。

3. 波及効果、今後の予定

MyD88 は、自然免疫や炎症応答における重要性から医薬分野で広く研究されてきた一方で、分子レベルでの動態や制御機構については不明瞭な点が多く残されていました。加えて、MyD88 を介するシグナル伝達様式は、よく知られている細胞内シグナル伝達様式 (リン酸化カスケード型やセカンドメッセンジャー型など) とは一線を画しており、いまだ十分な知見が蓄えられていない「タンパク質多量体形成によるシグナル制御」

というユニークな機構を有します。本研究ではその分子論的理解に取り組み、従来にはない解像度で構造や動態を明らかにしました。これにより、細胞生物学的実験により蓄積されてきた膨大な知見を、新たな側面から統合的に解釈することが可能となり、自然免疫シグナルのオン／オフ制御や疾患変異の影響を理解する手がかりが得られると見込まれます。

MyD88 の特定の変異（特に L252P (L265P) 変異^{*6}) は、B 細胞リンパ腫^{*7} の発症に深く関与し、遺伝子診断にも用いられています。興味深いことに、それら変異の多くは、本研究で解明した多量体の結合界面や構造変化が顕著な領域に位置していました。従って、これらの病原変異は多量体形成に大きな影響を及ぼすものと考えられます。多量体構造に基づいた今後の研究によって当該疾患の分子論的理解が進み、MyD88 の多量体を標的とした新たな治療戦略の開発も期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の支援により実施されました。

- ・ 科学技術振興機構 (JST) ・ CREST (JPMJCR1762、JPMJCR23I5)
- ・ 日本学術振興会 (JSPS) ・ 科研費 (23H02421)
- ・ 科学技術振興機構 (JST) ・ 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2110)
- ・ 厚生労働省 ・ 難治性疾患政策研究事業 (JPMH23FC1016、JPMH23FC1023)
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) ・ 難治性疾患実用化研究事業 (JP23ek0109623、JP24ek0109754)
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) ・ 成育疾患克服等総合研究事業 (JP25gn0110093)
- ・ 金沢大学 ・ Bio-SPM 技術共同研究課題
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) ・ 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業 (BINDS) (JP21am0101117)
- ・ 大阪大学 ・ 日本電子 YOKOGUSHI 協働研究所
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) ・ ライフサイエンス・創薬研究支援プロジェクト (BINDS) (JP24ama121003)

<用語解説>

※1) MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88)

シグナル伝達を仲介するアダプタータンパク質。TIR ドメインと DD ドメインの2つのユニットから構成される。TIR は受容体と結合後、TIR 同士で多量体を形成する一方で、DD は下流の因子を集めてシグナル伝達複合体を形成する。こうして受容体による外敵の検知を細胞内へ伝える。

※2) TLR/IL-1R 受容体 (Toll-like Receptor/Interleukin-1 receptor)

細胞表面や細胞内小胞に存在し、病原体由来の分子や炎症シグナルを認識する受容体群。これらが活性化されることで、多くの場合、MyD88 を介した自然免疫応答が引き起こされる。

※3) ライブセルイメージング

生きた細胞をそのまま観察し、細胞内の分子の動きをリアルタイムで可視化する手法。

※4) クライオ電子顕微鏡法 (cryo-EM)

2017年にノーベル化学賞を受賞した技術。生体試料を急速凍結して観察することで、タンパク質などの分子構造を原子レベルで解析できる。結晶化を必要とせず、より自然に近い状態で構造を調べることができる。

※5) 高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM)

タンパク質などの分子の動きをリアルタイムで可視化できる技術。細い針で分子表面を優しくなぞることで、その

形や動きをナノメートル（1 nm = 0.000000001 m）スケールの精度で観測することが可能。

※6) L252P (L265P) 変異

MyD88 の 252 番目にあるロイシン (L) がプロリン (P) に置換された病原変異。発表当初は L265P と表記され現在でも広く使われているが、参照配列の更新に伴い、現在は L252P 表記が推奨されている。

※7) B 細胞リンパ腫

白血球の一種であるリンパ球のうち、B 細胞ががん化して増殖する血液のがんの一種。MyD88 の変異、特に L252P (L265P) 変異は特定の B 細胞リンパ腫の発症に深く関与する。MyD88 を介した細胞内シグナルが過剰に活性化されることが一因だと考えられている。

<研究者のコメント>

このリング構造を見つけたとき、とてもわくわくしたことを覚えています。なぜこのような形をとるのかを知りたくて、条件を変えながら何度も観察を重ねてきました。しかし、構造解析は思うように進まず、当初はかなり苦労しました。ここまで進めることができたのは、技術の進展に加え、多くの方々との出会いや、共著者の先生方・周囲の皆さまからのご助言が大きき力になったと感じています。(笠井一希)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Structural Mechanism of Receptor-Triggered MyD88 Oligomeric Assembly in Innate Immune Signaling (自然免疫シグナル伝達における受容体誘導型 MyD88 多量体形成の構造機構)

著者：Kazuki Kasai¹, Kayo Imamura¹, Masatoshi Uno¹, Shiho Nukui¹, Naotaka Sekiyama¹, Tomoko Miyata^{2,3}, Fumiaki Makino^{2,3,4}, Ryusei Yamada⁵, Yoshiki Takahashi⁵, Noriyuki Kodera⁶, Keiichi Namba^{2,3}, Hidenori Ohnishi^{7,8,9}, Akihiro Narita¹⁰, Hiroki Konno^{5,6}, Hidehito Tochio¹

1. Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kitashirakawa Oiwake-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8502, Japan.
2. Graduate School of Frontier Biosciences, The University of Osaka, 1-3 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan.
3. JEOL YOKOGUSHI Research Alliance Laboratories, The University of Osaka, 1-3 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan.
4. JEOL Ltd., Akishima, 3-1-2 Musashino, Akishima, Tokyo, 196-8558, Japan.
5. Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-cho, Kanazawa, Ishikawa, 920-1192, Japan
6. WPI Nano Life Science Institute (WPI-NanoLSI), Kanazawa University, Kakuma-cho, Kanazawa, Ishikawa, 920-1164, Japan.
7. Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194, Japan.
8. Laboratory of Intractable and Rare Diseases, Graduate school of medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194, Japan.
9. Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194, Japan.
10. Department of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8602, Japan.

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-026-71836-8