



論文題目 糖鎖修飾型ヒトインターロイキン-23 の結晶構造解析

審査内容

ヒトインターロイキン-23 (IL-23) は T 細胞の分化, 増殖, 生存に関与する IL-12 ファミリーに属し, p19 および IL-12 の p40 サブユニットがジスルフィド結合によって架橋された分子量約 6 万の糖タンパク質である. IL-23 は実験的自己免疫性脳脊髄炎や炎症性腸疾患などの自己免疫疾患を誘導することが明らかにされ, さらに, 癌病巣部位では IL-23 の発現が上昇しており, IL-23 の産生亢進は, 細胞障害性 T 細胞の腫瘍病巣部位への浸潤および細胞障害活性を阻害する. これらの理由から, IL-23 は自己免疫疾患や癌に対する治療薬のターゲットとして注目されている. そこで, IL-23 とその受容体との複合体の立体構造・認識機構を解明し, IL-23 を標的とした薬の開発を目指して, ヒト (h)IL-23 の構造生物学的知見を得ることを目的として先ず hIL-23 単独の X 線結晶構造解析に着手した. hIL-23 は, N - acetylglucosaminyltransferase - I を欠損した 293S GnTI⁻細胞を用いて高マンノース型糖鎖を有する糖タンパク質として発現させた後, 精製・結晶化を行った. 得られた結晶を用いて放射光施設において X 線回折データを収集し, 2.6 Å 分解能の糖鎖修飾型 hIL-23 の結晶構造を明らかにした. hIL-23 は p19 が p40 のドメイン 2 と 3 から形成される領域を介して結合していた. p40 は 1 箇所の N 型糖鎖修飾を受けており, 2 つの N - アセチルグルコサミン, 1 つの β - マンノース, 2 つの α - マンノースから成る糖鎖の構造を決定した. この糖鎖は, 他の糖鎖除去型 hIL-23 の構造に比べて p40 のドメイン 1 および 2 の残基と, より多くの相互作用を形成しているため, ドメイン 1 の配向の違いに影響を与えていた. 本研究では hIL-23 の結晶構造解析により, p19 と糖鎖修飾型 p40 の結合様式のみならず, IL-12 ファミリーに属するサイトカインの二量体形成様式に関する構造学的基盤を得ることに成功した. また, IL-23 単独の結晶構造から IL-23 シグナル伝達複合体のモデルを提唱した. 本研究により得られた知見は, IL-23 を標的とした治療薬開発の足がかりとなる基礎的知見を提供するものである. これらの理由により, 本論文は博士の学位論文として十分値するものと判定した.

審査委員	機能分子構造解析学	教授	山縣 ゆり子	
審査委員	遺伝子機能応用学	教授	甲斐 広文	
審査委員	生命分析化学	教授	森岡 弘志	