

# 26G-pm06

自然免疫受容体 NOD2 の結晶構造解析

○前川 早貴子<sup>1</sup>, 大戸 梅治<sup>1</sup>, 清水 敏之<sup>1,2,3</sup> (<sup>1</sup>東大院薬, <sup>2</sup>CREST, <sup>3</sup>JST)

【目的】 Nod-like receptor (NLR)は病原体由来分子のパターンを認識し、炎症応答を引き起こす細胞内受容体である。NLRの一員である NOD2 は細菌由来の muramyl dipeptide を認識し下流にシグナルを伝え免疫応答を引き起こす。NOD2 は N 末端の CARD、中央の nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)、C 末端の leucine-rich repeat (LRR)ドメインから構成されており、さらに NOD ドメインは NBD、HD1、WHD、HD2 モチーフで構成される。NOD2 には多くの一塩基多型 (SNPs)が存在し、クローン病やブラウ症候群などの自己免疫疾患に関係するとされている。本研究では NOD2 の結晶構造解析を行い、NOD2 のリガンド認識に伴う活性化機構および疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 NOD2 を昆虫細胞 Sf9 で発現させ、高純度精製を行い、蒸気拡散平衡法で結晶化した。遺伝子ソース、発現領域および変異体の検討を行った結果、CARD を欠損させた Rabbit NOD2 で良好な結晶を得ることができた。重原子同型置換法で位相決定を行い、分解能 2.3 Å で ADP との複合体構造を決定した。

【結果および考察】 NOD2 は典型的な NOD ドメインと平行 β 鎖からなる LRR ドメインで構成された Y 字型構造をとっており、LRR ドメインは HD1、HD2 と相互作用していた。今回解析した NOD2 は NOD ドメインの中央に ADP が結合した不活性化型構造をとっていた。ADP は NBD、HD1、WHD モチーフと相互作用しており、不活性化型構造を安定化していると考えられる。また疾患に関わる恒常活性化 SNPs の多くが ADP 結合部位やモチーフ界面に集中しており、これらの変異がモチーフ間の相互作用を阻害し、不活性化型を不安定にしていると考えられる。LRR に存在する SNPs については、その構造機能相関を現在考察中である。