

28X-am02

HSV-1 感染における糖ペプチドと免疫受容体 PILR α 相互作用解析

○野村 尚生¹, 柿田 浩輔², 古川 敦³, 穴田 仁洋², 橋下 俊一², 松永 茂樹², 齊藤 貴士⁴, 前仲 勝実^{1,3} (¹北大院薬・創薬科学研究教育センター, ²北大院薬・薬品製造化学, ³北大院薬・生体分子機能, ⁴北海道薬大薬)

[背景・目的] 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) は、日本脳炎、各種ヘルペス、皮膚病などの様々な疾病に関与する病原性ウイルスの一種である。また、ヒト免疫受容体である Paired immunoglobulin like type 2 receptor alpha (PILR α) は広範な免疫細胞に発現しており、この HSV-1 の感染時にそのエントリーレセプターとして働いていることが知られる。PILR α は免疫抑制性のシグナルを伝達するのに対し、ファミリータンパク質である PILR β は免疫活性化シグナルを伝達する。これらの細胞外ドメインは非常に高いホモロジーを有するが、PILR β と HSV-1 は相互作用しないことが知られている。近年まで PILR α と HSV-1 の結合様式ははっきりと解明されていなかったが、黒木らにより HSV-1 の glycoprotein B (gB) の糖鎖修飾ペプチド部分と PILR α の細胞外ドメインの共結晶構造解析が解かれ、糖鎖とペプチド領域の両方が PILR α 認識に重要であることが判明した。

[結果・考察] 今回、HSV-1 の感染阻害を目指し、gB のシアルリ T 抗原 (sTn) 糖鎖の GalNAc を置換した糖ペプチドアナログ 3 種類を化学合成した。これらの糖アナログペプチドはどれも共結晶構造解析では、野生型とほぼ同じ結晶構造を示していたが、定温滴定型熱量測定により溶液中における PILR α の構造変化に違いがあることが判明した。そこで、この結合状態変化について解析するため、NMR による三次元解析を用いて PILR α と糖ペプチドアナログの相互作用を詳細に解析した。糖ペプチドアナログはどれも PILR α と相互作用を示す結果を得たが、gB 由来の GalNAc 型糖ペプチドのみが PILR α の C 末端領域を安定化させている結果を得た。このような結合様式は結晶構造解析からは考えられず熱量測定の結果を反映する結果を得ることに成功した。