



## がんおよび自己免疫疾患にかかわるタンパク質の構造を解明

### 研究成果のポイント

- ・がんおよび自己免疫疾患に関するタンパク質である Cbl-b の 3 次元構造を NMR により解明。
- ・ Cbl-b の 3 次元構造に基づき、がんおよび自己免疫疾患のメカニズムを解明。
- ・自己免疫疾患に対する薬、抗がん剤、がんを起しにくい免疫抑制剤の開発に期待。

### 研究成果の概要

過剰な免疫反応や細胞増殖を抑える働きを持つタンパク質である Cbl-b の活性型および不活性型分子の 3 次元構造を NMR により解明しました。遺伝子の変異により Cbl-b が機能を失うことでがんや自己免疫疾患を引き起こすことが知られており、今回得られた構造に基づき、Cbl-b を標的とした自己免疫疾患に対する薬、抗がん剤、がんを起しにくい免疫抑制剤の開発が進展すると期待されます。

### 論文発表の概要

研究論文名：Autoinhibition and phosphorylation-induced activation mechanisms of human cancer and autoimmune disease-related E3 protein Cbl-b (ガン、自己免疫疾患に関連するタンパク質 Cbl-b の自己阻害機構とリン酸化による活性化機構)  
著者：氏名(所属)小橋川 敬博(北海道大学[以下, 北大]), 富高 彰(北大), 久米田 博之(北大), 野田 展生(北大: 現所属は微生物化学研究所), 山口 雅也(北大), 稲垣 冬彦(北大)  
公表雑誌：米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences)  
公表日：米国東部時間 2011 年 12 月 7 日

### 研究成果の概要

(背景) Cbl-b は外部からのシグナルに応じて活性化され、免疫反応や細胞増殖にかかわるタンパク質にユビキチンという目印のタンパク質を付け分解できるようにします。遺伝子の異常により Cbl-b が活性化されなくなると、タンパク質分解に異常が生じ、I 型糖尿病などの自己免疫疾患やがんを引き起こすことが知られています。Cbl-b は細胞のがん化や過剰の免疫反応を抑えるうえで重要な働きをします。

(研究手法) NMR (核磁気共鳴) という手法を用いることにより Cbl-b の活性型および不活性型分子の 3 次元構造を解明しました。

(研究成果) 不活性型の Cbl-b ではユビキチン化に直接関わる領域が分子内の他の領域により覆われ、機能しない状態になっていること、活性型ではその領域が露出することで機能する状態になっていることを明らかにしました。

(今後への期待) 今回得られた構造に基づいて、自己免疫疾患に対する薬、新しいメカニズムに基づく抗がん剤、がんを起しにくい免疫抑制剤の開発が期待されます。

### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任教授 稲垣 冬彦 (いながき ふゆひこ)  
TEL: 011-706-9011 FAX: 011-706-9012 E-mail: [finagaki@pharm.hokudai.ac.jp](mailto:finagaki@pharm.hokudai.ac.jp)  
ホームページ: <http://protein.pharm.hokudai.ac.jp>