

## インターメディリシンのヒト特異的相互作用部位の解析(第1報)

○長宗秀明<sup>1</sup>、佐藤康隆<sup>1</sup>、大倉一人<sup>2</sup>、大西大樹<sup>1</sup>、前田拓也<sup>1</sup>、高麗寛紀<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大・工・生物工、<sup>2</sup>名大院・生命農

**【序論】**インターメディリシン(ILY)は*Streptococcus intermedius*が分泌するヒト細胞に高い特異性を示す膜孔形成性の毒素である。遺伝子解析の結果、ILYはストレプトリシンOファミリー細胞溶解毒素(SFC)に分類されるが、コレステロールをレセプターとせず、ヒト細胞に特異的に結合して活性を発現する点で他のSFCと性質が大きく異なる。本報告では、ILYのヒト特異性を担う、細胞膜結合ドメイン4(ILY4D)中のヒト細胞膜との特異相互作用部位について、C末端の欠失変異体ILYを用いて検討を行った結果を報告する。

**【結果と考察】**パーフリンゴリシンOの結晶構造を基にILYの推定立体構造を作成し、その部分構造であるドメイン4について、同様にモデリングしたSFCのドメイン4と比較した。その結果、ILYのC末端には特有の突出構造が存在し、この部分はILY4Dの構造上でundcapeptide領域と逆側面に位置し、ILYがオリゴマー(膜孔)形成をする際には環状オリゴマー外側面に露出して細胞膜と接する部位に相当することが判明した。またこの部分はILY4Dの主要なβシート構造を全て形成した残りの構造であり、この部分を欠いてもILYの基本立体構造にはほとんど影響が無いことも想定された。そこでこの3残基(NTD)を欠失した変異体ΔNTD-ILYを野生型ILYと同様にヒスタグ化融合蛋白質とし発現させ、赤血球溶血活性と赤血球膜への結合性を、その種特異性ととも比較した。その結果、C末端3残基の欠失で溶血活性は野生型の約1/100に減少したが、その種特異性は保持されていた。また、野生型ILYではヒト赤血球膜に結合して形成される膜孔の本体である環状オリゴマーが大量に検出されたが、ΔNTD-ILYの場合ではその量が著しく減少していた。またウサギ赤血球膜においては両者とも特異的な結合は見られなかった。

以上の結果から、ILYのC末端3アミノ酸残基NTDはドメイン4中のヒト特異的相互作用部位に含まれ、これを欠くとヒト細胞膜との親和性が著しく低下することが示唆された。