

ヒト細胞表面受容体 CCR5 の機能を調節する 硫酸化修飾の仕組みを解明

ポイント

- ① 免疫応答や HIV 感染に関わるヒト細胞表面受容体 CCR5(※1)は、特定のチロシン残基がタンパク質チロシン硫酸転移酵素 hTPST(※2)によって硫酸化修飾され、その機能が調節される。しかし、その詳細な分子機構は不明であった。
- ② hTPST と CCR5 由来ペプチドの複合体を X 線結晶構造解析(※3)により決定し、ゴルジ膜上で硫酸化修飾する分子機構を明らかにした。
- ③ 本研究は、免疫応答やウイルス感染を制御する新たな手法への展開が期待される。

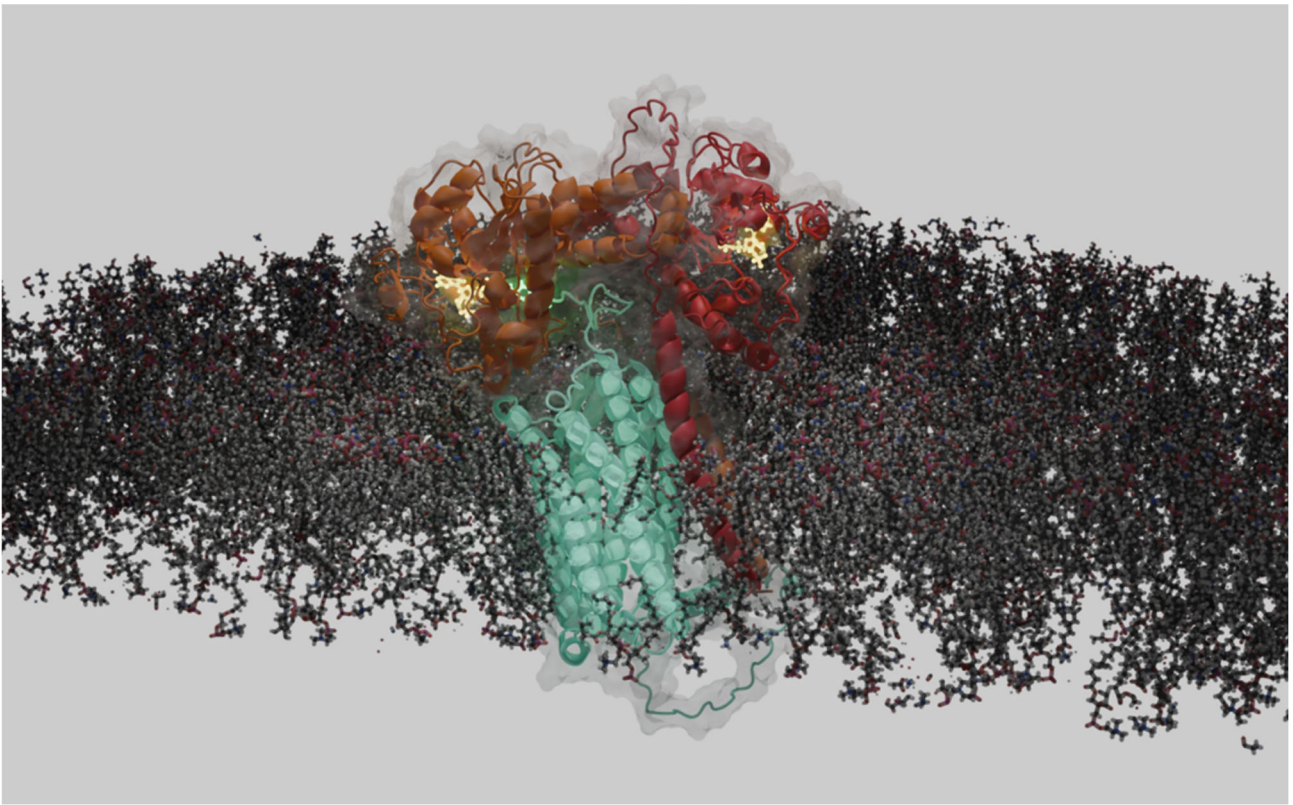
概要

ヒト細胞表面受容体 CCR5 は、免疫応答に関わるケモカイン受容体であると同時に、HIV が細胞へ侵入する際に利用する重要な共受容体としても知られています。CCR5 の N 末端領域には複数のチロシン残基が存在し、これらが硫酸化されることで、ケモカインやウイルスタンパク質との相互作用が調節されます。しかし、CCR5 の各チロシン残基がどのように硫酸化酵素に認識されるのか、その詳細な分子機構は十分に分かっていませんでした。

九州大学大学院農学研究院の角田 佳充 教授、西本 悦子 准教授、寺本 岳大 助教、大学院生物資源環境科学府の田中 槇之助 氏、豊田 滉太 氏、浅野 陽来 氏（当時）らの研究グループ（生物物理化学研究室）は、宮崎大学農学部の黒木 勝久 准教授、榊原 陽一 教授らとの共同研究により、ヒトの細胞表面受容体 CCR5 からデザインした部分ペプチドが、タンパク質チロシン硫酸転移酵素 hTPST によって認識される状態の構造機能解析を行いました。それらより、ヒトの細胞表面受容体 CCR5 が、タンパク質チロシン硫酸転移酵素 hTPST によって硫酸化翻訳後修飾される分子機構を明らかにしました。

本成果は、CCR5 のチロシン硫酸化がどのように起こるのかを原子レベルで理解するための重要な基盤となります。今後、他のケモカイン受容体の硫酸化制御機構の解明や、免疫応答、ウイルス感染、炎症反応に関わる分子認識の理解への貢献を通じて、それらを制御する新たな手法への展開が期待されます。

本研究成果は、John Wiley & Sons 社の学術雑誌「The FEBS Journal」に 2026 年 5 月 22 日（現地時間）に掲載されました。



参考図 1：ゴルジ体膜において、CCR5 受容体（水色）に対して、2 量体 hTPST(オレンジ色と赤色)が PAPS(※4) (黄色)を使って硫酸化修飾している様子

【研究の背景と経緯】

タンパク質のチロシン硫酸化は、細胞外でのタンパク質間相互作用を調節する重要な翻訳後修飾です。この反応は、ゴルジ体に存在するタンパク質チロシン硫酸転移酵素 hTPST によって触媒されます。

ケモカイン受容体 CCR5 は、免疫応答に関わるだけでなく、HIV が細胞へ侵入する際の共受容体としても知られています。CCR5 の N 末端領域には複数のチロシン残基(Y3, Y10, Y14, Y15)が存在し、これらの硫酸化はケモカインやウイルスタンパク質との結合に重要です。

しかし、CCR5 の複数のチロシン残基が hTPST によってどのように認識され、硫酸化されるのか、その詳細な構造基盤は十分に明らかではありませんでした。そこで本研究では、hTPST と CCR5 N 末端ペプチドの複合体構造を解析し、CCR5 硫酸化の分子機構の解明に取り組みました。

【研究の内容と成果】

本研究では、CCR5 N 末端ペプチドと hTPST からなる複合体を作製し、大型放射光施設 SPring-8 を用いた X 線結晶構造解析により、その立体構造を 3.2 Å 分解能で決定しました。

その結果、CCR5 ペプチドの N 末端 3 残基が hTPST との結合に重要であり、Y3 が硫酸化反応を受けるのに適した位置に配置されることが明らかになりました。また、CCR5 ペプチドは hTPST と平行βシートを形成して結合しており、この結合様式が hTPST による基質認識に重要であることが示されました。

さらに、得られた結晶構造をもとに、CCR5 の他のチロシン残基である Y10、Y14、Y15 の硫酸化モデルを構築しました。これにより、hTPST の基質結合ポケットが、疎水性相互作用や静電的相互作用を組み合わせ、CCR5 上の複数のチロシン残基を認識し得ることが示されました。

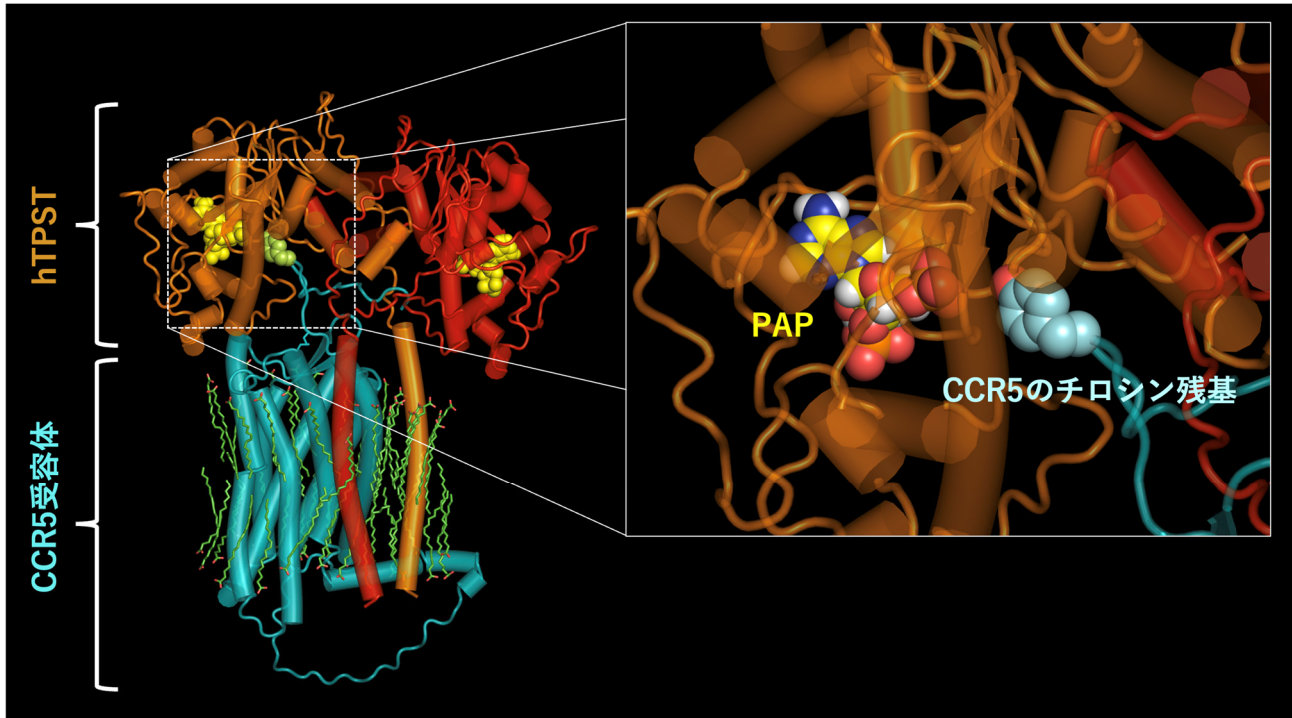
加えて、AlphaFold3 による構造予測と分子ドッキングを組み合わせ、全長 hTPST と全長 CCR5 を含むモデルも構築しました。これにより、ゴルジ体膜上で hTPST が CCR5 の柔軟な N 末端領域に接近し、複数のチロシン残基を硫酸化し得ることを示しました。

【今後の展開】

本研究により、CCR5 の N 末端領域が hTPST によって認識され、チロシン硫酸化を受ける仕組みの一端が明らかになりました。CCR5 の硫酸化は、HIV 感染やケモカインシグナルに関わるため、本成果はウイルス感染や免疫応答における分子認識機構の理解につながります。

今後は、CCR5 の各チロシン残基の硫酸化度合いや、糖鎖修飾との関係をさらに解析することで、ケモカイン受容体の硫酸化制御機構の理解が進むと期待されます。また、硫酸化 CCR5 を標的とした抗体や硫酸化を制御する分子の設計など、創薬研究への応用も期待されます。

【参考図 2】



(左)hTPST による CCR5 のチロシン残基硫酸化の構造モデル

2 量体 hTPST をオレンジ色および赤色、CCR5 受容体を水色、膜模倣分子を緑色で示した。PAP(※4) は黄色の球モデル、CCR5 の硫酸化を受けるチロシン残基は水色の球状モデルで示している。

(右)複合体の活性中心拡大図

CCR5 N 末端領域のチロシン残基が hTPST の基質結合ポケットに収容され、PAP の近傍に配置されている。

【用語解説】

※1 CCR5

…C-C chemokine receptor type 5 の略称。免疫応答に関わるケモカイン受容体の一種であり、ヒト細胞膜上に存在する膜タンパク質です。CCR5 の N 末端領域にあるチロシン残基は硫酸化を受け、この修飾はケモカインとの結合や HIV ウイルスの細胞侵入に関与します。

※2 hTPST

…human tyrosylprotein sulfotransferase の略称。ヒトのゴルジ体内腔でタンパク質のチロシン残基を硫酸化する酵素。

※3 X 線結晶構造解析

…タンパク質などの結晶に X 線を照射し、得られた回折データから原子レベルの立体構造を決定する手法。

※4 PAPS / PAP

…PAPS は硫酸基の供与体、PAP は硫酸基転移後に生じる反応産物。本研究では、hTPST、PAP、CCR5 ペプチドの複合体構造を解析した。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP21K05384, JP22H02262, JP24K09353, JP25H01276）および松籟科学技術振興財団の助成の支援を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：The FEBS Journal

タイトル：Structural insights into tyrosine sulfation of CCR5 by human tyrosylprotein sulfotransferase-1

著者名：Shinnosuke Tanaka, Hirai Asano, Kota Toyoda, Toshiaki Nishiyori, Hidetaka Kojo, Kazuto Kiyomatsu, Katsuhisa Kurogi, Yoichi Sakakibara, Etsuko Nishimoto, Takamasa Teramoto, Yoshimitsu Kakuta*

*corresponding author

DOI: 10.1111/febs.70597

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 助教 寺本 岳大（テラモト タカマサ）

Mail : teramotot@agr.kyushu-u.ac.jp

九州大学 大学院農学研究院 教授 角田 佳充（カクタ ヨシミツ）

Mail : kakuta@agr.kyushu-u.ac.jp

宮崎大学 農学部 応用生命科学領域 准教授 黒木 勝久（クロギ カツヒサ）

Mail : katsu1982@miyazaki-u.ac.jp

宮崎大学 農学部 応用生命科学領域 教授 榊原 陽一（サカキバラ ヨウイチ）

Mail : ysakaki@miyazaki-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimukyushu-u.ac.jp

宮崎大学 総務広報課

TEL : 0985-58-7114 FAX : 0985-58-2886

Mail : kouhou@miyazaki-u.ac.jp