

神経発達障害に関連する細胞接着分子がカルシウムイオンを介して 神経細胞同士を適切につなぐ仕組みの解明

1. 発表者：

深井 周也（東京大学定量生命科学研究所 蛋白質複合体解析研究分野 准教授）

山形 敦史（東京大学定量生命科学研究所 蛋白質複合体解析研究分野 助教）

植村 健 （信州大学基盤研究支援センター 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆神経発達障害に関連する細胞接着分子 LRRTM とニューレキシン（Nrxn）がカルシウムイオンを介して選択的に結合して神経細胞同士を適切につなぐ仕組みを解明しました。
- ◆Nrxn1 β と LRRTM2 が結合した状態の立体構造を決定し、Nrxn1 β と LRRTM2 とのカルシウムイオンを介した選択的な相互作用の詳細を明らかにしました。
- ◆本成果は、神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

3. 発表概要：

東京大学定量生命科学研究所（白髭克彦所長）の深井周也准教授らのグループは、細胞接着分子 Nrxn1 β （注1）と LRRTM2（注2）がカルシウムイオンを介して結合した複合体の立体構造を決定し、神経細胞同士を適切につなぐ仕組みを解明しました。

神経細胞間の接続部であるシナプス（注3）の形成と再編は、神経回路の形成や記憶学習の際に起きる重要なステップであり、その調節機構の破綻は自閉症などの神経発達障害の発症と密接に関連することが示唆されています。神経発達障害に関連する細胞接着分子である Nrxn と LRRTM は、それぞれシナプス前終末と後終末（図1）に配置されて選択的に相互作用することで、興奮性シナプスの形成を誘導します。

深井准教授らの研究グループは、Nrxn1 β と LRRTM2 が結合した状態の立体構造を X 線結晶構造解析（注4）で決定することによって、これらの分子がカルシウムイオンを介して選択的に相互作用する分子機構を明らかにしました。本成果は、神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

4. 発表内容：

研究の背景

神経細胞間の接続部であるシナプスの形成と再編は、脳の発達に伴い神経回路が作られる際や記憶学習の際に起こる重要なステップであり、その調節機構の破綻は自閉症、知的障害などの神経発達障害の発症と深く関わることを示唆されています。シナプスを介して神経細胞間で信号の授受が行われますが、出力側をシナプス前終末、入力側をシナプス後終末と呼び、シナプス前終末と後終末の両方もしくは片方を分化誘導する能力を持つ細胞接着分子をシナプスオーガナイザーと呼びます（図1）。LRRTM はシナプス後終末側のシナプスオーガナイザー分子ファミリーであり、ヒトやマウスでは LRRTM1 から LRRTM4 までの四種類が知られています。四種類のうち LRRTM1 と LRRTM2 は、シナプス前終末側のシナプスオーガナイザー分子ファミリーである Nrxn と結合して興奮性シナプスの形成を誘導することが明らかになっていましたが、LRRTM3 や LRRTM4 が Nrxn と結合してシナプス形成を誘導するかどうかは明確な結論

が得られていませんでした。また、LRRTM は、S4 と呼ばれる挿入部位のない Nr xn (−S4) とのみ結合することがわかっていましたが、その分子機構の詳細は不明でした。

研究内容

本研究グループは、Nr xn1 β が LRRTM2 と結合した複合体の結晶を作製し、大型放射光施設 SPring-8 (兵庫県佐用郡) や Photon Factory (茨城県つくば市) の高輝度 X 線を利用した X 線結晶構造解析により、Nr xn1 β -LRRTM2 複合体と LRRTM2 単体の立体構造を決定しました。Nr xn1 β -LRRTM2 複合体の立体構造により、Nr xn1 β と LRRTM2 との選択的な相互作用の詳細が明らかになりました (図 2)。相互作用に関与する部位を変異させたタンパク質を作製して結合活性とシナプス誘導活性を測定することで、立体構造から明らかになった相互作用部位が機能的にも重要であることを裏付けました。Nr xn1 β との相互作用に関与する LRRTM2 の部位は LRRTM1 でも保存されており、LRRTM1 と LRRTM2 が Nr xn1 β の結合パートナーである事実と合致していましたが、LRRTM3 や LRRTM4 では一部の部位が異なっており、Nr xn1 β との結合も確認できませんでした。他の研究グループの報告と合わせると、LRRTM3 や LRRTM4 ではヘパラン硫酸プロテオグリカンが主要な結合パートナーであることが示唆されました。

社会的意義と今後の予定

本研究グループは、シナプスオーガナイザー分子同士の選択的相互作用の分子機構の解明を通じて、中枢シナプス形成の特異性を保証する基本原理を理解してきました。今回、新たな選択的相互作用メカニズムを明らかにしたことで、基本原理の理解がさらに進みました。ヒトにおいて Nr xn や LRRTM は自閉症などの神経発達障害と関連することが報告されており、今回の研究結果は、神経発達障害の病態解明や治療・創薬標的の提示に役立つことが期待されます。

本研究成果は、科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) 「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域 (田中啓二研究総括) における研究課題「シナプス形成を誘導する膜受容体複合体と下流シグナルの構造生命科学」 (研究代表者: 深井周也) の一環として行われました。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「*Nature Communications*」

論文タイトル: Structural insights into modulation and selectivity of transsynaptic neurexin-LRRTM interaction

著者: Atsushi Yamagata, Sakurako Goto-Ito, Yusuke Sato, Tomoko Shiroshima, Asami Maeda, Masahiko Watanabe, Takashi Saitoh, Katsumi Maenaka, Tohru Terada, Tomoyuki Yoshida, Takeshi Uemura, and Shuya Fukai

DOI 番号: 10.1038/s41467-018-06333-8

6. 注意事項:

日本時間 9 月 27 日 (木) 午後 6 時 (英国夏時間 27 日 (木) 午前 10 時) 以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

(研究に関すること)

東京大学定量生命科学研究所 蛋白質複合体解析研究分野

准教授 深井 周也 (ふかい しゅうや)

TEL : 03-5841-7807

e-mail : fukai@iam.u-tokyo.ac.jp

信州大学基盤研究支援センター

准教授 植村 健 (うえむら たけし)

TEL : 0263-37-3108

e-mail : tuemura@shinshu-u.ac.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 戦略研究推進部

川口 哲 (かわぐち てつ)

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

TEL : 03-3512-3524 FAX : 03-3222-2064

e-mail : crest@jst.go.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

e-mail : jstkoho@jst.go.jp

8. 用語解説：

注1) ニューレキシン (Neurexin, Nrnx) : 細胞接着タンパク質の一つ。神経細胞のシナプス形成を誘導する活性を持つ。一回膜貫通型の膜タンパク質で、細胞外領域が大きな α -Nrnx と小さな β -Nrnx の二つの型が存在する。Nrnx1 β は β -Nrnx の一つ。シナプス前終末に局在する Nrnx がシナプス後終末に局在する LRRTM やニューロリギン、Cbln1-GluD2 と相互作用することで、シナプス形成が誘導される。

注2) LRRTM : 細胞接着タンパク質の一つ。Nrnx と相互作用することで興奮性のシナプス形成を誘導する活性を持つ。

注3) シナプス : 神経細胞の軸索 (シナプス前終末) が他の神経細胞 (シナプス後細胞) に入力する部位に形成される、神経細胞間の信号伝達を担う構造。シナプス前終末と後細胞の間に隙間があり、シナプス前終末からの神経伝達物質の放出を介して信号を伝える。

注4) X線結晶構造解析 : 分子の三次元構造を高分解能で決定する手法の一つ。分子が規則正しく並んだ結晶に X線を照射すると回折という現象が起きる。回折データを解析することで、結晶を構成する分子の構造を原子レベルで決定することができる。

9. 添付資料：

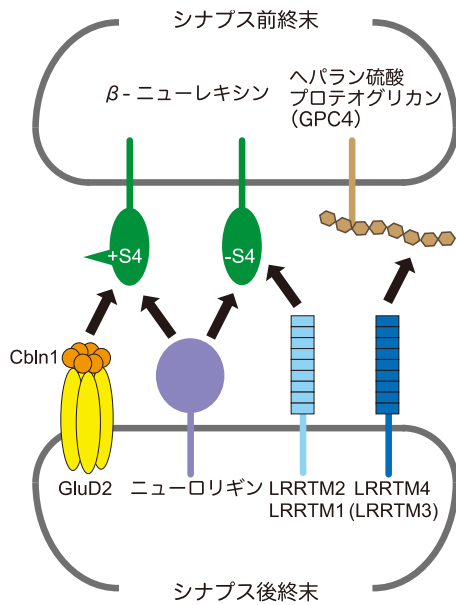


図 1. Nrnx と LRRTM が関わるシナプスオーガナイザー間の選択的な相互作用

Nrxn には α と β の二種類があるが、ここでは β だけを示してある。S4 と呼ばれる挿入部位の有無 (+S4 および -S4) の違いで相互作用する分子が選択される。

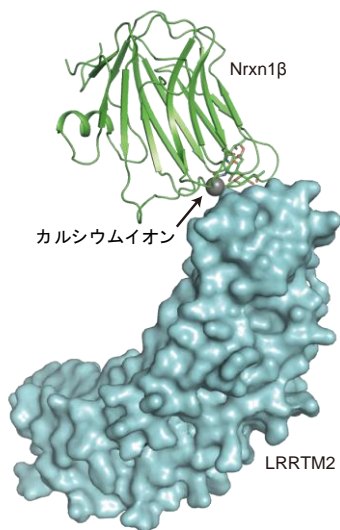


図 2. 今回の解析で明らかになった Nrnx1 β -LRRTM2 複合体の立体構造