

「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」  
平成 24 年度採択研究代表者

H28 年度 実績報告書
-----------------

深井 周也

東京大学分子細胞生物学研究所  
准教授

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

## § 1. 研究実施体制

### (1)「深井」グループ

- ① 研究代表者: 深井 周也 (東京大学分子細胞生物学研究所、准教授)
- ② 研究項目
  - ・シナプス形成を誘導するタンパク質複合体のX線結晶構造解析

### (2)「植村」グループ

- ① 主たる共同研究者: 植村 健 (信州大学学術研究院医学系、准教授)
- ② 研究項目
  - ・シナプス形成を誘導するタンパク質複合体の機能解析
  - ・シナプス形成制御法の開発

## § 2. 研究実施の概要

脳を構成する無数の神経細胞は、シナプスと呼ばれる特殊な細胞接着構造を介して接続され、複雑で多様な神経回路を形成することで、学習や記憶などの高次の脳機能を可能にしている。シナプス形成の異常は、知的障害や自閉症などの神経発達障害と深く関係していることが知られている。本研究では、シナプス形成を誘導するタンパク質(シナプスオーガナイザー)の複合体を解析することでシナプス形成のメカニズムを原子レベルの解像度で明らかにし、その情報に基づいてシナプス形成を制御する方法を開発することを目的とする。主たる共同研究者である植村のグループが発見した2種類のシナプスオーガナイザー複合体(イオンチャンネル型グルタミン酸受容体  $\delta 2$  (GluR $\delta 2$ )、分泌タンパク質セレベリン 1 (Cbln1)と細胞接着因子  $\beta$  ニューレキシン ( $\beta$ -Nrxn)から構成される三者複合体とインターロイキン 1 受容体アクセサリタンパク質様 1 (IL1RAPL1)と受容体型タンパク質脱リン酸化酵素  $\delta$  (PTP $\delta$ )の二者複合体)やそれらに関連する複合体の解析を行う。現在は有効な治療法のない神経発達障害の治療に役立てることを目指す。

### (1) GluR $\delta 2$ -Cbln1- $\beta$ -Nrxn 複合体の構造解析

昨年度、オックスフォード大学と慶應大学の共同研究グループから、GluR $\delta 2$ -Cbln1 融合体の結晶構造解析や Cbln1- $\beta$ -Nrxn 複合体の電子顕微鏡解析の結果が *Science* 誌に報告された。我々が行ってきた構造解析と変異体のシナプス誘導実験の結果とは一致していたが、化学架橋と質量分析から予測した相互作用様式とは異なっていた。現時点では架橋条件に原因があったと考えている。Cbln1 と  $\beta$ -Nrxn との相互作用については、我々の予測と結合比は一致したが、スプライシングで挿入されるペプチドの認識を考慮すると、相互作用様式には議論の余地がある。

### (2) IL1RAPL1-PTP $\delta$ 複合体の構造解析

今年度は、PTP $\delta$  と相互作用するシナプスオーガナイザー候補分子との複合体の結晶構造を決定した。さらに、変異体を用いた分子間相互作用の解析を行い、選択的な相互作用のメカニズムの解明を進めた。昨年度に構造決定した新規シナプスオーガナイザーと PTP $\delta$  との複合体によるシナプス形成に関する研究については、論文を準備中である。

### (3) 下流シグナル分子の機能解析

昨年度までのスクリーニングで同定した、PTP $\delta$  あるいは Nrxn1 $\beta$  の細胞内領域に結合してシナプス前部を誘導するシグナル候補分子のうち、特に Nrxn1 $\beta$  の共受容体の解析を進めた。共受容体ノックアウトマウスを作製し、共受容体の分子機能の解析を進めた。また、小脳顆粒細胞特異的 Nrxn1,2,3 トリプルノックアウトマウスを解析して、Nrxn の細胞質内領域を介したシグナルが小脳顆粒細胞の生存に必要不可欠であることを明らかにした(論文準備中)。また、シナプス機能分子の解析を迅速に行なうための「生きた個体の脳神経細胞での相同組換えによるゲノム編集法」を開発し報告した (Uemura et al., *Sci. Rep.*, 2016)。