

深井 周也

国立大学法人東京大学  
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 (東京大学放射光連携研究機構、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 (信州大学医学部、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種類の複合体の解析を行う。一つは、イオンチャ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 3 者複合体で、もう一つは、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 $\delta$ ) の複合体である。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

平成 26 年度は、架橋剤を使って GluR $\delta$ 2 と Cbln1、あるいは、Cbln1 と Nrxn1 $\delta$  とを共有結合で架橋し、トリプシン消化後の断片を質量分析器で解析することで、それぞれの相互作用部位を複数同定した。GluR $\delta$ 2 と Cbln1 の相互作用部位には、単体構造ではディスオーダーしている領域が含まれており、複合体モデルを予測するには至らなかった。一方、Cbln1 と Nrxn1 $\delta$  との相互作用部位からは、複合体モデルを予測することができた。今後は、このモデルに基づいて、変異体解析によるモデルの検証と結晶化試料の改良などを行っていく。

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

IL1RAPL1-PTP $\delta$  複合体、IL1RAPL1 単体に加えて、IL1RAPL1 と同様にシナプス形成誘導活性を持つインターロイキン 1 受容体アクセサリタンパク質 (IL-1RAcP) と PTP $\delta$  との複合体と PTP $\delta$  単体の結晶化にも成功し、平成 25 年度に 4 種類の立体構造を決定した。平成 26 年度は、これらの立体構造情報に基づいて設計した変異体の相互作用解析とシナプス形成誘導能の解析を行うことで、構造と機能の相関を明らかにした (山形他、*Nature Communications*)。また、同じくシナプス誘導活性を持つ Slitrk タンパク質ファミリーの Slitrk2 と PTP $\delta$  複合体との立体構造を決定し、IL1RAPL1/IL-1RAcP-PTP $\delta$  複合体と同様に変異体の機能解析によって、構造と機能の相関を明らかにした (山形他、*Scientific Reports*)。

#### (3) 下流シグナル分子の探索

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 $\delta$  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、いくつかについてプルダウンや局在の確認などの機能解析を進めた。PTP $\delta$  の下流シグナル分子の候補は、PTP $\delta$  の細胞内領域との複合体の結晶化を行った。