

脳内アミロイドペプチド受容体 sorLA の立体構造 Structural basis for amyloid recognition by sorLA Vps10p domain

高木淳一・大阪大学蛋白質研究所

sorLA/LR11 は、ヒトの神経細胞で豊富に発現している膜タンパク質であり、LDL 受容体スーパーファミリーに属する。近年このタンパク質とアルツハイマー病 (AD) との密接な関係が報告され、sorLA が AD に対する「保護効果」を持つことがわかってきた。我々は、sorLA の N 末端に存在する極めて特異なドメイン構造である Vps10p ドメインに注目し、その単体の結晶構造を分解能 2.4Å で決定し、この領域が中心に貫通したトンネルを持つ、10 枚羽の β プロペラー構造を持つことを明らかにした。次に、自身のプロペチドと sorLA Vps10p との複合体を結晶化し、分解能 3.1Å での構造解析に成功した。その結果、ペプチドリガンドは Vps10p ドメインのトンネルの内側で、 β シートを拡張するような様式で結合していることが明らかになった。このようなペプチド認識モードは A β を含む多くのアミロイド形成ペプチドの線維伸長過程で見られるものであったため、「sorLA がアミロイドペプチドを特異的に結合・除去するクリアランス受容体である」という大胆な仮説を立て、これに基づいた生化学試験と細胞生物学試験を行ったところ、確かに sorLA が A β を細胞内で結合し、遊離の A β 濃度を低下させる効果があることがわかった。そして sorLA Vps10p と A β の複合体の結晶構造解析に成功し、A β が実際にトンネルの内側にシート拡張モードで結合していることを明らかにした。さらに我々は、NMR を用いてこの相互作用には厳密な配列特異性がなく、複数の疎水性残基に富む 5~6 アミノ酸の結合配列を「ゆるく、一過性に」認識することを明らかにした。本研究は、sorLA のアミロイド形成ペプチド除去機構を明らかにしただけでなく、複数の構造生物学的手法を通してまったく新しい医学生物学的仮説を提唱し、それを細胞やマウスで証明することに成功した極めて珍しい例であると考えられる。

