



神経細胞間の信号伝達を担う接着構造を形成する仕組みの解明

発表者：

深井 周也（東京大学定量生命科学研究所 准教授）

吉田 知之（富山大学学術研究部医学系 准教授）

発表のポイント：

- ◆神経細胞間の信号伝達を担う接着構造であるシナプスの形成を誘導する膜受容体チロシン脱リン酸化酵素 PTP δ （デルタ）が、細胞内のシナプスタンパク質 Liprin- α を介してシナプス形成を誘導する仕組みを明らかにしました。
- ◆PTP δ と Liprin- α が結合した状態の立体構造を決定し、相互作用する様子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。

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、神経細胞間の信号伝達を担う接着構造であるシナプス（注1、図1）の形成を誘導する膜受容体チロシン脱リン酸化酵素 PTP δ （注2）と細胞内のアダプタータンパク質 Liprin- α （注3）が結合した状態の立体構造を決定し、シナプス形成を誘導する仕組みの一端を明らかにしました。シナプスの形成と再編は、脳発達期の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。神経発達障害の発症に関連する細胞接着分子である PTP δ は軸索終末に発現し、樹状突起に発現する別の細胞接着分子と相互作用することでシナプス形成を誘導します。深井准教授らの研究グループは、PTP δ と Liprin- α が結合した状態の立体構造（図2）を X線結晶構造解析（注4）の手法で決定することによって、これらの分子が選択的に相互作用するメカニズムの詳細を明らかにしました。さらに、PTP δ と Liprin- α の相互作用が失われることで、シナプス形成が大幅に減少することを見出しました。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の発症機構に関わる、今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

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（図1）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。神経細胞はシナプスを介して神経伝達物質を受け渡すことにより情報伝達を行いますが、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の分化誘導に寄与する細胞接着分子をシナプスオーガナイザーと呼びます。IIa型受容体タンパク質チロシン脱リン酸化酵素（IIa RPTP）は、軸索に存在する主要なシナプスオーガナイザーで、樹状突起に存在する別のシナプスオーガナイザーと結合することによってシナプス前終末を分化誘導す

る細胞内シグナルを惹起します。これまでに、細胞内でアダプタータンパク質である Liprin- α と結合して、シナプス前終末の分化を誘導することが示唆されていましたが、その分子機構の詳細はよくわかっていませんでした。

【研究内容】

深井准教授らの研究グループは、IIa RPTP の一つである PTP δ が Liprin- α と結合した複合体の結晶を作製し、大型放射光施設 SPring-8 の高輝度 X 線を利用した X 線結晶構造解析により、PTP δ -Liprin- α 複合体の立体構造を決定しました。PTP δ と Liprin- α は 1 : 1 の比で結合しており、PTP δ と Liprin- α の選択的な相互作用の詳細が明らかになりました。(図 2)。さらに、変異体を用いた分子間相互作用解析を行うことで、構造と機能の関係を裏付けました。神経細胞には四種類の Liprin- α が存在します。そのため、PTP δ と Liprin- α との相互作用が失われた際のシナプス形成への影響を調べるには、四種類全てとの相互作用を遮断する必要があります。今回、立体構造が明らかになったことで、四種類全てとの相互作用を遮断する変異を PTP δ に導入することができるようになりました。この変異によって PTP δ と Liprin- α の相互作用を遮断すると、シナプス前終末の分化を誘導する細胞内シグナルが惹起されず、シナプス形成が大幅に減少することが明らかになりました。IIa RPTP の細胞内でのシグナル伝達機構に関して、初めて構造的な知見が得られました。

【社会的意義と今後の予定】

深井准教授らの研究グループは、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。その一方で、シナプスオーガナイザー分子同士の相互作用の情報が細胞内に伝わってシナプス前終末および後終末の分化を誘導する分子機構はよくわかっていません。今回、細胞内で形成される複合体の相互作用様式が初めて明らかになったことで、その分子機構の一端が明らかになりました。Liprin- α は、アダプター分子として多様なシナプスタンパク質と複合体を形成して、シナプス形成を誘導します。今後はさらに、PTP δ が細胞内で形成する巨大な複合体の解析を通じて、シナプスオーガナイザー複合体の活性化からシナプス前終末・後終末が分化誘導される分子シグナルを理解することを目指します。ヒトにおいて PTP δ を初めとするシナプスオーガナイザー遺伝子の変異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と治療・創薬標的の提示に役立つことが期待されます。

本成果は、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。

発表雑誌:

雑誌名: *Nature Communications* (オンライン版: 1月31日)

論文タイトル: Structural insights into selective interaction between type IIa receptor protein tyrosine phosphatases and Liprin- α

著者: Maiko Wakita, Atsushi Yamagata, Tomoko Shiroshima, Hironori Izumi, Asami Maeda, Mizuki Sendo, Ayako Imai, Keiko Kubota, Sakurako Goto-Ito, Yusuke Sato, Hisashi Mori, Tomoyuki Yoshida, and Shuya Fukai

DOI 番号 : 10.1038/s41467-020-14516-5

問い合わせ先 :

東京大学定量生命科学研究所

准教授 深井 周也 (ふかい しゅうや)

富山大学学術研究部医学系

准教授 吉田 知之 (よしだ ともゆき)

用語解説 :

注1) シナプス : 神経細胞間の信号伝達を担う接着構造で、主として神経細胞の軸索終末 (シナプス前終末) と他の神経細胞 (シナプス後細胞) の樹上突起の間に形成される。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2) PTPδ : 受容体型のチロシン脱リン酸化酵素ファミリーに属する膜受容体タンパク質。PTPδ は、type IIa と呼ばれるサブファミリーに属し、同じサブファミリーに属する LAR や PTPσ (シグマ) とともに、シナプス形成を誘導する活性をもつ。細胞内に二つの脱リン酸化酵素ドメイン (D1 および D2) を持つ。

注3) Liprin-α : シナプスに局在して多様なシグナル分子と相互作用するアダプタータンパク質。哺乳動物には Liprin-α1~Liprin-α4 の四つのファミリータンパク質が存在し、いずれもシナプスの形成や維持、信号伝達などに関連する神経機能に重要や役割を担うことが知られている。

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：

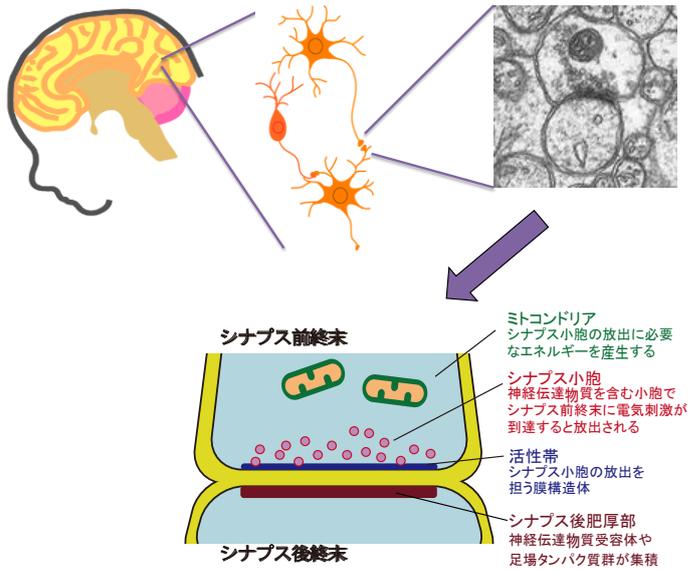


図1 脳、神経細胞、シナプス。シナプス前終末と後終末の構造の模式図を下に示す。

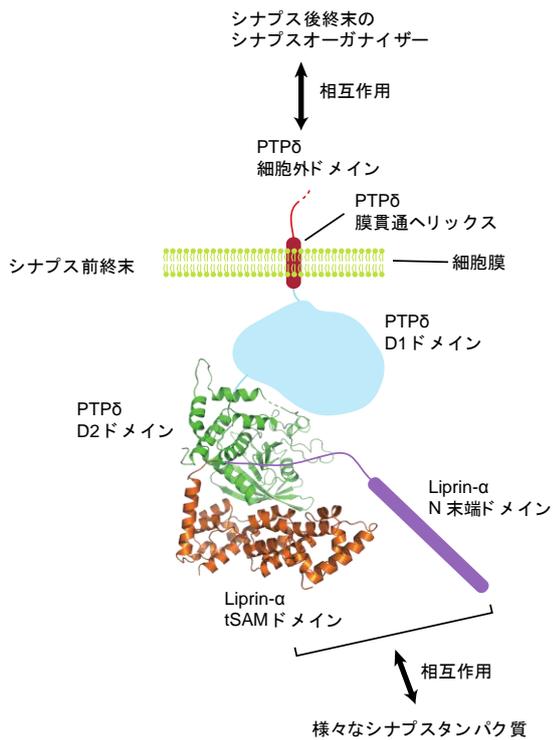


図2 PTP6 D2ドメイン（緑）と Liprin-α tSAMドメイン（オレンジ）の複合体の立体構造。シナプス形成の過程で相互作用する分子群との関係も示してある。