



**取扱注意**

**<情報解禁日時>**

**TV・ラジオ・WEB 平成 29 年 4 月 26 日（水）午後 8 時以降（日本時間）**  
**新聞 平成 29 年 4 月 27 日（木）朝刊（日本時間）**

平成 29 年 4 月 25 日

研究企画・産学連携推進課

**リポタンパク質の運び屋が積み荷を捕まえた姿が明らかに**  
～「EMBO Reports」に掲載（日本時間 4 月 26 日午後 8 時オンライン）～

☆ 研究成果のポイント

- 受容体タンパク質 ApoER2 とリガンドタンパク質リーリンの複合体構造を X 線結晶解析から決定しました。
- ApoER2 の細胞外領域は“縮んだ”構造をとってリーリンと結合することが明らかになりました。
- ApoER2 とアミノ酸配列や機能が類似し、家族性高コレステロール血症に関わる LDLR が、LDL コレステロールを細胞内に取り込むしくみの理解が深まると期待されます。

【概要】

受容体タンパク質 ApoER2 と細胞外タンパク質リーリンの複合体の X 線結晶解析を行い、リガンドタンパク質と結合した状態の高精度な立体構造を明らかにしました。これは、エンドサイトーシスにより LDL コレステロールなどリポタンパク質の取り込みを行う LDLR ファミリーの受容体としては世界初の成果です。今回判明した構造から、従来 LDLR などは“伸びた”状態でリガンドと結合すると考えられていたのに対し、ApoER2 は“縮んだ”状態でこれを行っていることが分かりました。また、ApoER2 の変異体を用いた結合様式の検証から、エンドサイトーシスにともなう pH 変化が ApoER2 とリーリンの結合を弱め、解離を促進する仕組みも明らかになりました。

☆研究グループ

- 横浜市立大学 学術院国際総合科学群 自然科学系列（大学院生命医科学研究科）  
禾 晃和 准教授
- 大阪大学蛋白質研究所  
平井秀憲、安井典久、田畑早苗、高木淳一 教授
- 理化学研究所 放射光科学総合研究センター  
山下恵太郎、山本雅貴

【研究の背景】

LDLR は、血中に含まれる LDL コレステロールを、エンドサイトーシスを通じて細胞内に取り込む受容体タンパク質です。エンドサイトーシスの後 LDL と解離した LDLR は、再び細胞表面へ運ばれて再利用されます。LDLR は、血中の LDL 濃度を維持する上で重要な役割を担っており、その遺伝子異常は、LDL 濃度が上昇する家族性高コレステロール血症の原因となります。また、この LDLR に PCSK9 というタンパク質が結合すると、分解系へと誘導されてしまい再利用が妨げられることから、細胞表面の LDLR が減少し、血中の LDL 濃度が上昇します。

LDLR については、これまで LDL を解離した後の何も結合していない状態や PCSK9 と結合した状態の立体構造が X 線結晶解析によって明らかにされてきましたが、LDL と結合した状態の高精度な立体構造は未解明でした。

【研究の概要と成果】

この課題に対し、横浜市立大学大学院生命医科学研究科の禾 准教授は、大阪大学蛋白質研究所、理化学研究所との共同研究で、LDLRとアミノ酸配列や機能がよく似た ApoER2 のX線結晶解析を行い、積み荷であるリーリンとの複合体の立体構造を決定しました。その結果、細胞表面でリーリンを捕まえた ApoER2 は“縮んでいるが開いた”中間状態の構造をとることが明らかになりました。従来 LDLR は細胞表面では“伸びて開いた”構造をとって LDL を捕まえ、細胞の中に取り込まれると“縮んで閉じた”構造をとって LDL を放すと考えられてきたため、ApoER2 での結果は予想外であり、LDLR の構造研究に新たな光を投げかけるものとなりました。

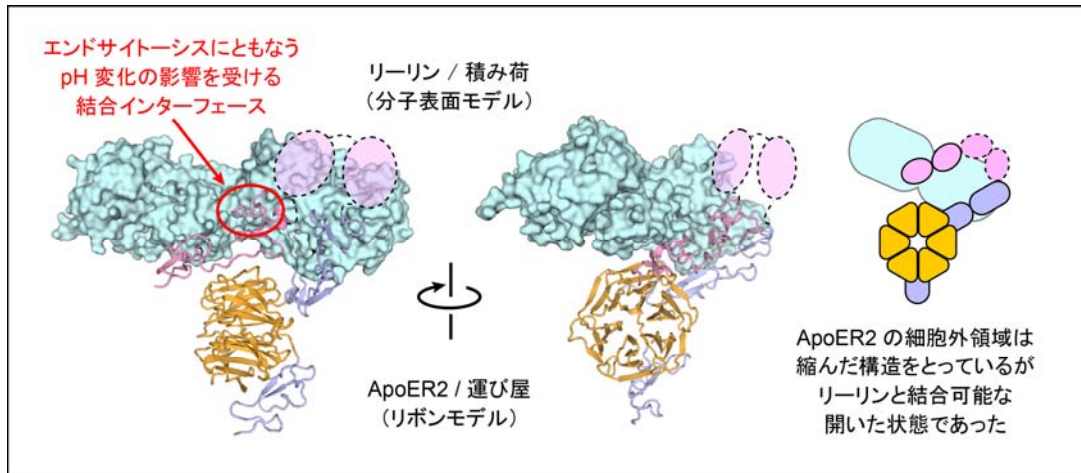


図1) X線結晶解析によって明らかになった ApoER2 とリーリンの複合体の立体構造: ApoER2 をピンク、青、オレンジのリボンモデルで、リーリンを水色の分子表面モデルで示します。ピンク色の点線楕円で示した領域は、結晶中で大きく揺らいでいる領域です。

また、ヒスチジンというアミノ酸が pH 変化にともなって電荷を帯びることを利用して、ApoER2 が細胞内でリーリンを手放す可能性があることも明らかになりました。以上の成果は、LDLR ファミリーの受容体における LDL コレステロールなどの積み荷の結合と解離の仕組みを理解する上で重要な情報となると期待されます。

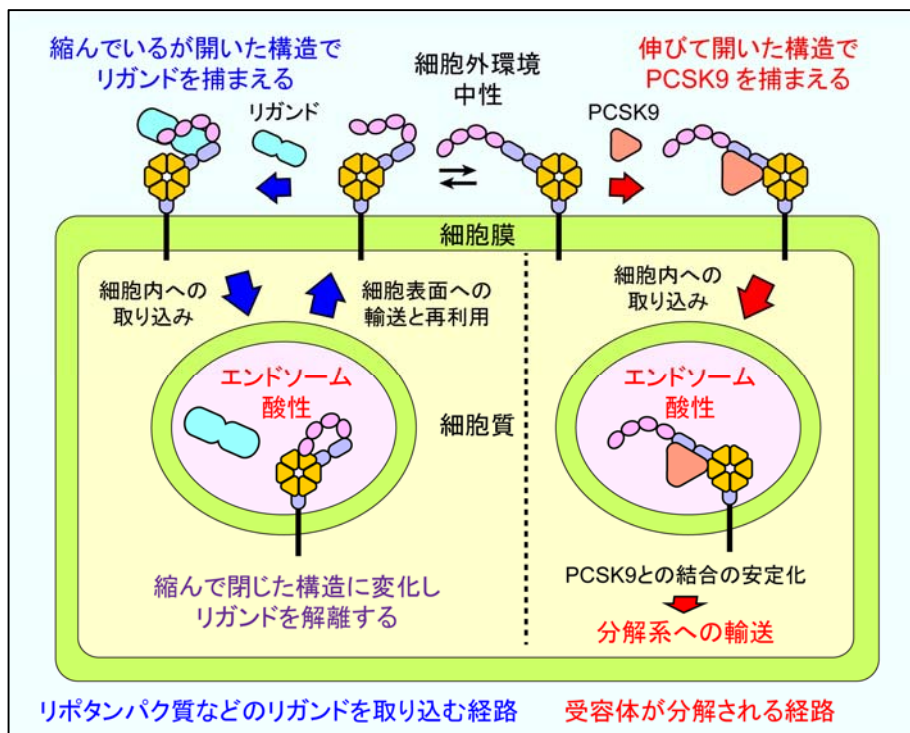


図2) ApoER2 の構造変化による機能制御のモデル: 本研究の成果から、ApoER2 は、リサイクルされるか、それとも分解系に運ばれるかという細胞内での挙動の違いによって全く異なる構造をとる可能性が示されました。

## 【今後の展開】

今回の構造解析から、ApoER2は“縮んでいるが開いた”構造でリーリンと結合することが明らかになりました。今後は、「ApoER2がリポタンパク質を含む他の積み荷と結合する際にも、同じような“縮んでいるが開いた”構造をとるのか？」また、「LDLRも実は同じように“縮んでいるが開いた”構造でLDLを結合するのか？」など、未解明の課題を解決するための研究に取り組んでいきたいと考えています。リガンドの結合や解離と受容体の構造変化の関係を詳しく調べることで、将来的には、医学・医療への応用にもつながる知見を得たいと考えています。

## 【研究費情報】

本研究は、科学研究費基盤研究および特別研究員奨励費、日本医療研究開発機構(AMED)「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)」、第一三共生命科学研究振興財団研究助成の支援を受けて遂行しました。

## 【論文情報】

タイトル: Structural basis for ligand capture and release by an endocytic receptor ApoER2

著者: Hidenori Hirai, Norihisa Yasui, Keitaro Yamashita, Sanae Tabata, Masaki Yamamoto, Junichi Takagi and Terukazu Nogi

掲載雑誌: EMBO Reports

WEBサイト: <http://embor.embopress.org/cgi/doi/10.15252/embr.201643521>

## 【用語解説】

### 受容体

細胞において外界からのシグナルを受け取り、情報を取り込むタンパク質。細胞膜上に存在し、膜の内外で情報のやりとりを行う細胞表面受容体と、細胞内に存在してシグナル分子と結合して遺伝子発現の調節を行う細胞内受容体(または、核内受容体)に分類される。LDLRやApoER2は、細胞膜上でリポタンパク質やシグナル分子を結合する細胞表面受容体である。

### リガンド

一般的には、特定の分子に特異的に結合する分子やイオンなどを指す。受容体に特異的に結合し、活性化などの制御を行うシグナル分子もリガンドにあたる。細胞表面受容体は、親水性の分子など、膜を透過しない物質をリガンドとして特異的に結合し、シグナル伝達を行なう。

### LDL (low-density lipoprotein: 低密度リポタンパク質)

リポタンパク質の1種で、コレステロールや中性脂肪、リン脂質などの脂質成分とアポリポタンパク質 B-100などのタンパク質成分からなる粒子。血液中を流れ、末梢組織へとコレステロールを運搬する役割を担う。細胞表面に発現する受容体 LDLR と結合し細胞に取り込まれる。血中の LDL 濃度が高い脂質異常症の状態が続くと、動脈硬化が進行すると考えられている。

### エンドサイトーシス

真核生物の細胞が細胞外からの物質を取り込む仕組みの1つ。真核細胞は、膜を陥入させて小胞を形成し、細胞外液や巨大分子、細菌などの微生物を取り込む。エンドサイトーシスの例として、受容体を介した巨大分子の取り込み経路があり、LDLもこの仕組みによって細胞内へと取り込まれる。受容体を介したエンドサイトーシスでは、細胞膜上の細胞表面受容体にリガンドを結合した後、細胞内側の細胞膜上に被覆タンパク質であるクラスリンが集積し、膜の陥入と小胞形成が起こる。クラスリンは膜小胞が細胞内に取り込まれた後に解離し、膜小胞はエンドソームに運ばれて融合する。LDLなどは、エンドソームで受容体から解離し、さらにリソソームなどに運ばれて分解を受ける。

### PCSK9 (Protein convertase subtilisin/kexin type 9)

細胞外に分泌されるセリンプロテアーゼの1種。自身の配列を切断する自己触媒的な反応によって成熟型のタンパク質となる。PCSK9には、LDLRやそのホモログであるApoER2などの再利用を阻害し、分解を促進する機能があることが明らかになっている。PCSK9は、プロテアーゼ活性によって受容体の分解を促進しているのではなく、受容体の細胞外領域にある上皮成長因子様モジュールに結合することで加水分解酵素に富むリソソームへと輸送する役割を担っている。PCSK9の機能が高まると、LDLRが過剰に分解され、血中のLDLレベルの上昇につながる。

## ApoER2 (Apolipoprotein E receptor 2)

LDLR ファミリーの中でも、特に LDLR とアミノ酸配列やドメイン構成が類似している受容体。アポリポプロテイン E を含むリポタンパク質の取り込みを行なう機能をもつだけでなく、細胞外タンパク質であるリーリンと結合することでシグナル伝達も行なう。

### リーリン

ヒトやマウスなどの高等生物において大脳皮質の神経細胞の層構造形成を制御する細胞外タンパク質。神経細胞上の受容体 ApoER2 や VLDLR (Very-low-density lipoprotein receptor: 超低密度リポタンパク質受容体) と結合することで細胞内シグナル伝達を引き起こす。マウスにおいては 3461 アミノ酸残基からなる巨大なタンパク質であり、リーリンリピートと呼ばれる特徴的な繰り返し構造を有する。受容体と結合し、シグナル伝達活性を示す最小単位は第 5 番目と第 6 番目のリピートを含む領域であり、本研究では、この領域のみを断片化して試料調製し、ApoER2 との複合体解析に用いた。

**YCU**  
横浜市立大学

お問い合わせ先
(本資料の内容に関するお問合せ) 横浜市立大学 学術院国際総合科学群 自然科学系列 准教授 禾 晃和 Tel : 045-708-7581 E-mail: <a href="mailto:nogi@tsurumi.yokohama-cu.ac.jp">nogi@tsurumi.yokohama-cu.ac.jp</a>
(取材対応窓口、資料請求など) 横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠 Tel 045-787-2510