

SAXS による LI-cadherin 二量体構造の解析

由井杏奈

東京大学大学院 工学系研究科

Cadherin はカルシウムイオン依存的な細胞接着を担う膜蛋白質である。本研究では、リンパ節転移胃癌上で過剰発現することが知られており¹⁾、このがんのイメージングを行うにあたり有用な標的として注目されている、Liver Intestine-cadherin (LI-cadherin)に着目した。多くの cadherin は細胞接着の第一段階においてホモ二量体を形成することが知られているが、LI-cadherin の物性に関してはホモ二量体の形状を含めて不明瞭な点が多く、そのことが効果的なイメージング用医薬品の開発において、これまで大きな障壁となっていた。そこで、我々は SAXS を用いて LI-cadherin の溶液中での構造を明らかにし、LI-cadherin の物性解明への一助とすることを目指した。

LI-cadherin は 7 つの細胞外ドメインを持つが、5 つの細胞外ドメインを持つ classical cadherin と配列相同性を持つ。先行研究により、LI-cadherin は classical cadherin と共通の、5 つのドメインを持つ cadherin を祖先として進化したことが示唆されている²⁾。そこで、我々は LI-cadherin と classical cadherin が共通のメカニズムで二量体を形成するのではないかと考えた。配列相同性に基づいて LI-cadherin の 3 種類の部分長を作製し、SAXS と SEC-SAXS を用いて溶液中でのホモ二量体の構造解析を行った。

測定結果より、LI-cadherin の各部分長がそれぞれ異なる形状の二量体を形成することが確認された。さらに、そのうちの一種類はこれまでに結晶構造の報告があった cadherin には見られない形状をとっていた。これらの結果は LI-cadherin の生体内での会合状態を知り、効果的な医薬品を作製するための重要な道筋を示した。また、分子進化の過程において、classical cadherin と比較して 2 つ余分にドメインが加わったことによる、各ドメインやアミノ酸残基の役割の変化も明らかとなった。

参考文献

- 1) S. Ko et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **319** (2004) 562-568
- 2) R. Jung et al., *Cell. Mol. Life Sci.* **61** (2004) 1157-1166