

てんかん関連リガンドー受容体複合体 LGI1-ADAM22 の相関構造解析

深井 周也

東京大学定量生命科学研究所

遺伝性てんかんの一つである常染色体優性外側側頭葉てんかん (autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy; ADLTE) の原因遺伝子産物として、神経細胞の分泌タンパク質 LGI1 が同定されている。LGI1 は、N 末端側のロイシンリッチリピート (LRR) と C 末端側のエプテピンリピート (EPTP) の二つのドメインで構成されており、膜結合型金属プロテアーゼである ADAM ファミリーに属する ADAM22 を受容体として複合体を形成する。ADLTE を発症する LGI1 変異は LRR と EPTP の両ドメインに見出されており、その殆どは分泌不全を引き起こす。一方で、S473L および R474Q の二つの変異体は分泌能を維持している点で特徴的である。生化学的な解析により、S473L 変異体は ADAM22 との結合能を失っていることが明らかとなっているが、R474Q 変異体は ADAM22 との結合能を維持しており、ADLTE 発症のメカニズムは不明であった。我々は、多角度光散乱および X 線小角散乱、クライオ電子顕微鏡、X 線結晶構造解析を組合せた相関構造解析を行うことによって、LGI1-ADAM22 複合体が 2:2 もしくは 3:3 の高次会合体を形成することを明らかにすると共に、R474Q 変異による ADLTE の発症が高次会合体形成の異常に起因することを示した。本発表では、これらの知見に加えて、細胞での高次複合体の役割といった残された課題についても、最近の知見に基づいて議論したい。