

アルツハイマー病危険因子SORLAの VPS10Pドメインによる アミロイドペプチド認識機構の解明とその後

北郷 悠

SorLAは鳥類以上に高度に保存された巨大な一回膜貫通蛋白質であり、脳内で豊富に発現していることが確認されている。2000年代から、ヒトにおけるSorLAとアルツハイマー病(AD)との遺伝学的な関連が次々と報告されており、現在ではSorLAがADの危険因子であること、つまりSorLAになんらかの異常があるとAD発症リスクが上昇することが確実視されている。我々は、SorLAが分類されるLDLRファミリーの中でもSorLAのみに特徴的に存在するN末端のVps10pドメインに着目し、そのリガンド認識機構を明らかにする研究を行った。そして自身のプロペプチドとの結合を詳細に解析した結果をもとに、ヒトSorLA (hSorLA) Vps10pドメインは、ADの原因因子とされるアミロイドβペプチド(Aβ)を直接認識・結合できるという仮説を立てた。生化学的手法とX線結晶構造解析を用いてその仮説を検証した結果、予想通りhSorLA Vps10pドメインはAβを認識したことから、Max Delbrück研究所(独)と共同研究を行い、SorLAがAβの動態にどのように関わっているかをマウスおよび培養細胞を用いて調べた。その結果、SorLAが細胞内において、産生されてきたAβをエンドソーム内で直ちに捕捉し、そのままリソソームへとリクルートすることで分解へと導いていることが強く示唆された。これまでの研究により、我々はSorLAは細胞内のAβレベルを恒常的に低く保つ役割を果たしている受容体であることを始めて提唱し、SorLAになんらかの異常が起こって機能不全となるとAD発症のリスクが上がるのは、新生Aβの分解が滞ってプラークとして蓄積していくためであると予想された。これは逆に、SorLAの機能を亢進させることができれば、Aβの蓄積を抑えることでADの予防もしくは病態の改善につながられることを示しており、今後の研究が期待される。一方で、SorLAがAβを捕捉した後のイベントや、SorLAが捕捉するのはAβペプチドだけなのかどうか、はたまたSorLAの長大な細胞外領域のうち、Aβを捕捉するVps10pドメイン以外の部位はどういった役割を持っているのかなど、SorLAの分子メカニズムに関してはそのほとんどがまだ解明できていない。講演ではhSorLA Vps10pドメインのアミロイドペプチド認識機構の解明を紹介するとともに、特異抗体を使ったさまざまなリガンドとの共結晶化や分子動力学計算の利用、hSorLA細胞外ドメイン全体の電子顕微鏡観察など、その後のSorLA研究の展開も紹介したい。

2017年7月21日(金) 17:00-18:00

薬学部多目的室2

問い合わせ先:

北海道大学大学院薬学研究院 前仲勝実

北海道大学大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター

TEL: 011-706-3970, Email: maenaka@pharm.hokudai.ac.jp