

29-0059 W131-7

血管内皮細胞上にある酸化 LDL 受容体 LOX-1 細胞外ドメインの立体構造

大木 出¹, 石垣 智子¹, 大山 拓次¹, 町田 幸子², 森川 耿右¹, 楯 真一¹ (¹生物分子工研,²食総研)

血管内皮細胞上の主要な酸化 LDL 受容体である LOX-1 は、酸化 LDL との相互作用により血管内皮細胞の dysfunction を誘導し、動脈硬化の発症初期過程に密接に係わっている。LOX-1 は一回膜貫通部により細胞表面にアンカーされ、膜貫通部と基質認識部位をつなぐ NECK ドメインと C 末端部に位置する基質結合ドメイン (C-type lectin-like domain; CTLD) から構成される細胞外ドメインを持つ。我々は、LOX-1 の酸化 LDL 認識機構を解明することを目的としてヒト大動脈由来の LOX-1 の細胞外ドメインの立体構造を決定した。LOX-1 は、NECK ドメインにある cysteine 残基を介したジスルフィド結合によりホモ二量体を形成している。基質認識のインターフェースとなる二量体 CTLD 表面には、塩基性残基が直線的に並んだ特徴的な構造を持つことが明らかとなった (basic spine)。変異体を用いたアセチル化 LDL (AcLDL) の取り込みアッセイにより basic spine を構成する塩基性残基は、いずれも AcLDL の結合に関与していることが明らかとなった。また、一連の変異体を用いたアッセイにより、LOX-1 二量体構造の界面部にある 1 つのアミノ酸残基に変異を入れることで、AcLDL に対する結合能が劇的に低下した変異体を得ることができた。結晶構造から、この界面部のアミノ酸は二量体界面部をつなぐ水素結合ネットワークの中心に位置するものであり、二量体界面部に摂動を与えることで二量体構造が崩れ、表面の basic spine 構造が乱れることにより AcLDL への結合能が低下したものと考察した。発表では、結晶構造解析に加えて NMR 構造解析の結果に基づいた LOX-1 細胞外ドメインの構造と機能の詳細について議論する予定である。