

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 オルガネラ膜特異的脂質環境の細胞内情報発信プラットフォームとしての新機能の解明

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

あらい ひろゆき
新井 洋由

研究課題番号：17H06164 研究者番号：40167987

研究分野：生物学、生物科学、機能生物化学

キーワード：細胞情報伝達機構、脂質生物学

【研究の背景・目的】

ヒトを含む真核生物は、細胞の中に生体膜で囲まれた細胞小器官（オルガネラ）を有する。この細胞内の各オルガネラはそれぞれ特徴的な膜脂質組成を持つことが近年明らかとなってきた。一方で、このオルガネラ特異的な脂質組成がどのような生命現象に関与するか、またどのようなメカニズムで機能を発揮するか、などに関してはまだ不明な点が多く残されている。一方で細胞内のオルガネラとは異なり、細胞膜表面においてはその解析のしやすさから、膜脂質環境が受容体やそのアダプタータンパク質の機能に重要な役割を果たすことが明らかになってきている。このことから、細胞内のオルガネラに関しても同様に膜脂質環境が様々な細胞内情報伝達に関与すると予想される。

申請者はこれまでに脂質生物学的手法と細胞生物学的手法を用いた解析から、リン脂質特異的新規プローブを開発し、細胞内のリン脂質の局在及びその機能を明らかにしてきた。本研究課題においては、申請者のこれまでの研究とプロテオミクスを用いた手法を組み合わせることで、「オルガネラ膜特異的脂質環境の細胞内情報発信プラットフォームとしての新機能」を解明し、細胞内オルガネラ膜の新たな機能を確認する。

【研究の方法】

申請者は特異的脂質認識プローブを利用して、その脂質が局在するオルガネラのタンパク質を網羅的に同定する手法を開発している。この手法により、これまで生化学的単離が困難であった細胞内オルガネラ膜における局在分子、相互作用分子を網羅的に同定することが可能となった。本研究課題においては、その中で細胞内シグナル発信・伝達に関わる分子に焦点を当て、オルガネラ膜（あるいは膜の特定の脂質ドメイン）との相互作用を探りながら、シグナル発信・伝達におけるオルガネラ膜ドメインのプラットフォームとしての分子機構を解明する。

【期待される成果と意義】

本研究は、「細胞内シグナル統合の場としてのオルガネラ膜脂質ドメイン」の細胞生物学的意義を探り、細胞内オルガネラおよび膜脂質の機能について新しい概念を確認するものである。本研究から癌、炎症を基盤とする疾患に対する新しい治療標的を開発で

きる可能性も大いに期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- M Uchida, Y., Hasegawa, J., Chinnapen, D., Inoue, T., Okazaki, S., Kato, R., Wakatsuki, S., Misaki, R., Koike, M., Uchiyama, Y., Iemura, S., Natsume, T., Kuwahara, R., Nakagawa, T., Nishikawa, K., Mukai, K., Miyoshi, E., Taniguchi, N., Sheff, D., Lencer, W. I., Taguchi, T., and Arai, H. (2011). Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 15846-15851.
- Lee, S., Uchida, Y., Wang, J., Matsudaira, T., Nakagawa, T., Kishimoto, T., Mukai, K., Inaba, T., Kobayashi, T., Molday, R. S., Taguchi, T., and Arai, H. (2015). Transport through recycling endosomes requires EHD1 recruitment by a phosphatidylserine translocase. *EMBO J* 34, 669-688.
- Mukai, K., Konno, H., Akiba, T., Uemura, T., Waguri, S., Kobayashi, T., Barber, G. N., Arai, H., and Taguchi, T. (2016). Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nat Commun* 7, 11932.

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度 156,700千円

【ホームページ等】

<https://sites.google.com/site/eiseikagaku/>