

細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構と生理作用

分子レベルから細胞レベルの生物学およびその関連分野
細胞レベルから個体レベルの生物学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 難治疾患研究所・教授

ふりがな せがわ かつもり

氏名 : 瀬川 勝盛

主な採択課題 :

- [学術変革領域研究\(A\)「自己膜リン脂質の感知機構と内因性免疫」\(2022-2026\)](#)
- [基盤研究\(B\)「リン脂質の非対称分布の分子機構と生理機能の解明」\(2021-2023\)](#)
- [基盤研究\(B\)「細胞膜におけるリン脂質の膜動態の分子基盤とその生理・病態的意義の解明」\(2018-2020\)](#)

分野 : 分子遺伝学、生化学

キーワード : 細胞膜、膜脂質、非対称性、膜タンパク質、希少疾患

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

真核細胞の細胞膜はリン脂質の二重膜で構成される。この膜は均一ではなく、強い非対称性を示す。例えば、リン脂質のホスファチジルコリン(PC)やスフィンゴミエリン(SM)は主に外膜に存在するが、ホスファチジルセリン(PS)やホスファチジエタノールアミン(PE)は細胞質に面する内膜に限局する。細胞はダイナミックにリン脂質の非対称性の樹立と崩壊を繰り返すことで、リン脂質をさまざまな生体反応に用いていると考えられているが、その分子機構や生理機能の多くが不明であった。そこで、哺乳動物細胞の細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構の解明とその生理・病態的意義の解明を目指した。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

ヒト細胞の細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構をバイアスをかけずに解析することにした。当時、報告されたばかりのヒト一倍体細胞を用いたノンバイアスゲノムワイドスクリーニングの手法で、PSとPEを細胞膜の内膜に移層する分子:フリッパーゼとしてATP11Cを同定した(Segawa K et al., Science 2014)(図1)。ATP11Cの同定を端緒に、細胞膜PSの非対称分布の分子機構と生理機能の解明に取り組んだ。

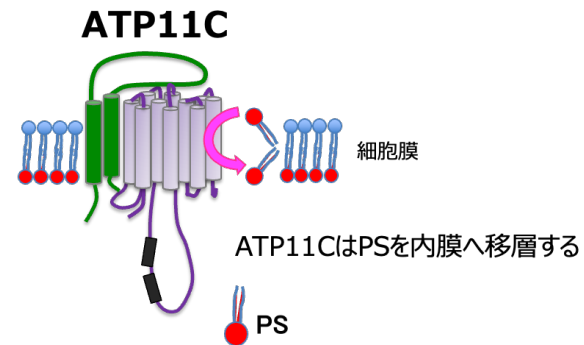


図1 フリッパーゼ ATP11Cの同定

細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構と生理作用

分子レベルから細胞レベルの生物学およびその関連分野
細胞レベルから個体レベルの生物学およびその関連分野

研究成果

● どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

フリッパーゼとしてATP11Cを同定した(Segawa K et al., *Science* 2014)。ATP11CはP4-ATPaseファミリーに属するタンパク質であった。*Atp11c*欠損細胞にヒトP4-ATPaseファミリーを発現させフリッパーゼ活性を定量した結果、ATP11AとATP8A2に細胞膜PSを移層する活性が検出された(Segawa K et al., *JBC* 2016)。ATP11AとATP11Cはヒトとマウスにおいて全身性に発現するが、ATP8A2は神経などに限られていた。死を遂げたアポトーシス細胞はすみやかにPSを細胞表面へ露出することでマクロファージに貪食される。全身性に発現するATP11AとATP11Cはアポトーシス時に、カスパーゼにより切断・不活性化されること、この不活性化が死細胞のPS露出に必須であることを見出した(Segawa K et al., *TCB* 2015)。また、ATP11Bがエンドソームで機能するフリッパーゼであり、ダイナミンに依存した膜輸送を介して細胞膜PSの非対称分布を構築できることを明らかにした(Miyata Y et al., *JBC* 2022)。PSの非対称分布は生理的にも極めて重要である。*Atp11c*欠損マウスは、B細胞減少症、胆汁鬱滞症、貧血を示す。このB細胞減少症の原因が、ATP11C欠損前駆B細胞がPSを露出し続けることでマクロファージに貪食されることであることを明らかにした(Segawa K et al., *PNAS* 2018)。また*Atp11a*欠損マウスが合胞体栄養膜細胞の融合異常により胎性致死になることを見出した(Ochiai Y et al., *PNAS* 2022)。さらに、共同研究により発達遅滞と神経学的退行を示す患者にATP11Aの点変異を見出し、その変異によりATP11Aが基質でないPCを移層すること、その結果、細胞膜脂質の組成が変化することを見出した(Segawa K et al., *JCI* 2021)(図2)。

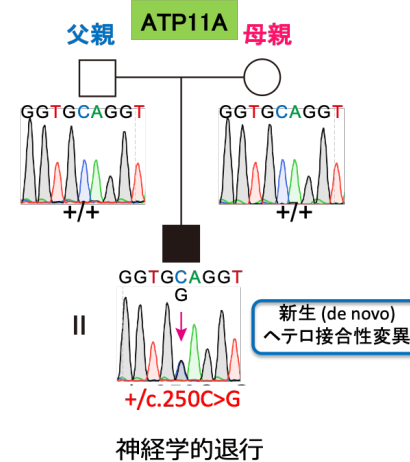


図2 ATP11Aの変異と疾患

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

哺乳動物細胞の細胞膜フリッパーゼの同定から、細胞膜PSの非対称分布の分子機構と生理的・病態学的意義が明らかになりつつある。一方で、フリッパーゼ以外にもフロッパーゼやスクランブラーゼなど細胞膜を構成する膜脂質(PC、SM、コレステロールなど)の分布を制御する分子が提唱されており、一部が同定されている(図3)。今後これらの分子による細胞膜脂質の動態制御機構や恒常性維持機構を解明し、関連する疾患の病態の解明に貢献したい。

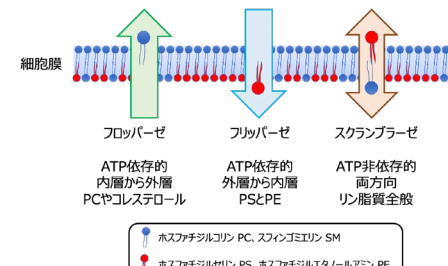


図3 膜脂質を動かす分子