

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 受容体の超過渡的複合体によるシグナル変換機構とアクチンによる制御：1分子法による解明

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授

くすみ あきひろ
楠見 明弘

研究課題番号：16H06386 研究者番号：50169992

研究分野：1分子細胞生物物理学・1分子医化学

キーワード：1分子追跡、生細胞、細胞膜、コンパートメント構造、ラフト領域、メゾ構造体

【研究の背景・目的】

我々は最近、超高速1分子 FRET 法を開発し、細胞膜のシグナル伝達について2つの驚くべき観察をした。3つの受容体系(補体制御の CD59、アレルギーに関わる $Fc\epsilon$ 受容体、アドレナリン GPCR)において、

(1)シグナル分子複合体は、生細胞内で1分子法で直接見ると、大きくも安定でもなく、0.1秒オーダーで様々なシグナル分子がやってきては去っていくような著しく動的な機構で働く、

(2)アクチン膜骨格がシグナル変換の基盤として働く、

である。

これらは多くのシグナル系に共通の基本戦略・原理であると思われる。本研究は、主に上記3つの受容体系を用い、これら2つのシグナル機構を解明することを目的とする。以て、細胞のシグナル機構研究にパラダイム変換を誘起することを目指す。シグナル異常による多くの病気の理解に寄与するだけでなく、薬剤の新しい設計概念につなげたい。

【研究の方法】

まず、現在でも世界をリードする、生細胞での1分子イメージングと PALM 超解像法を同時実行する装置を開発する。このユニークな装置と分子・細胞生物学・生化学の方法の組み合わせにより、本研究が高いレベルで遂行できる。3つの受容体シグナル系(CD59、 $Fc\epsilon$ 受容体、 $\beta 2$ アドレナリン受容体 [GPCR])に GDNF 受容体を加えて、比較検討する。

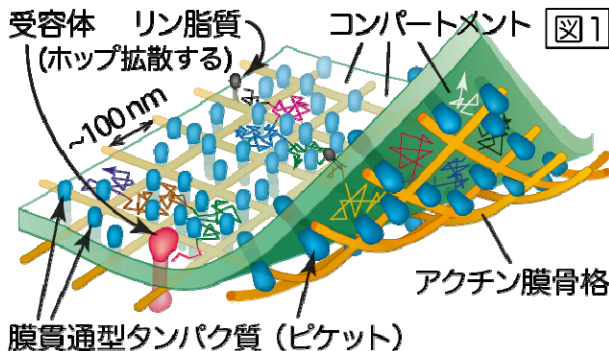


図1 アクチン膜骨格による細胞膜のコンパートメント化

これらの系で、生細胞内で、シグナル/足場分子とアクチン/アクチン結合分子を、1分子レベルで6~20 μ sの分解能で直接観察することにより、(1)シグナル変換の著しく動的な過程と制御機構、さらに分子1個のパルス状シグナルが、数分間継続する細胞シグナルを創る仕組み、(2)アクチン膜骨格がシグナル変換の共通基盤(動的に重合・切断・脱重合を繰り返す囲いと足場)として働く仕組み、を解明する。

【期待される成果と意義】

シグナル変換が、『今までの常識では考えられないほど動的な分子結合』と『膜骨格の制御』により可能になる、という概念は、我々の多くの1分子研究に基づいており、極めて斬新であり、独創的である。この概念の正しさが示されれば、細胞のシグナル機構研究にパラダイム変換を誘起する。これは、シグナル異常による多くの病気の理解に寄与するだけでなく、薬剤の新しいデザインにつながる。

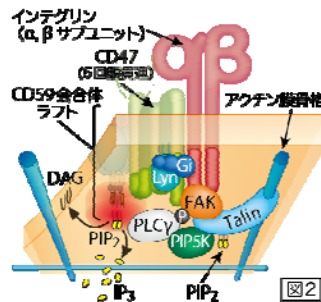


図2. シグナル分子の CD59 会合体ラフトへの短寿命リクルートの解明

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ A. Kusumi et al. Tracking single molecules at work in living cells (review). Nat. Chem. Biol. 17, 524-532 (2014).
- ・ A. Kusumi et al. Organizing principles of the plasma membrane for signal transduction: Membrane mechanisms by the three-tiered hierarchical meso-scale domain architecture. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 28, 215-250 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度-32 年度 145,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.nanobio.frontier.kyoto-u.ac.jp/index.html>