「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」
平成 26 年度採択研究代表者

H28 年度
実績報告書

長田　重一

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
寄附研究部門教授

細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊

§1. 研究実施体制

(1)) 長田グループ

① 研究代表者：長田　重一　（大阪大学免疫学フロンティア研究センター、寄附研究部門教授）

② 研究項目

・細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊

(2) 阿部グループ

① 主たる共同研究者：阿部　一啓　（名古屋大学細胞生理学研究センター、准教授）

② 研究項目

・フリッパーゼ ATP11C の構造解析

§2. 研究実施の概要

細胞膜は内膜と外膜2層から成り立っているが、その構成成分であるリン脂質は、内膜と外膜で非対称的に分布されている。すなわち、フォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンは主に外膜に、フォスファチジルセリン（PtdSer）やフォスファチジルエタノールアミンはそのほとんどが内膜に局在する。このリン脂質の非対称性は種々の生物学的プロセスで崩壊する。すなわち、細胞がアポトーシスに陥るとPtdSer が細胞表面に暴露され、これが貪食細胞に対して“eat me” シグナルとして作用する。私達はアポトーシス時に PtdSer が暴露される機構を解析している過程で、ATP11C と CDC50A 複合体がフリッパーゼとしてリン脂質の非対称性分布に関与していること、TMEM16F 及び Xkr8がスクランブラーゼとして非対称性の崩壊に関与していることを見いだした。TMEM16F は Ca^{2+}によって、Xkr8 はカスパーゼによって活性化されるスクランブラーゼである。そこで本研究はこれら分子による細胞膜の非対称性維持の分子機構、それを崩壊させる分子機構を明らかにしようとするものである。

本年度はスクランブラーゼとして作用する膜タンパク質 Xkr8 が膜タンパク質 Basigin (BSG) あるいは Neuroplastin (NPTN) と1：1の複合体を形成していること、Xkr8の C-末端尾部にカスパーゼが作用すると、47 個のアミノ酸が除去され、Xkr8/Basigin 複合体は2量体を形成することを見いだした。このようにして形成された$\square_2\square_2$ 4 量体がスクランブラーゼとしての活性を持つと考えられる（図)。

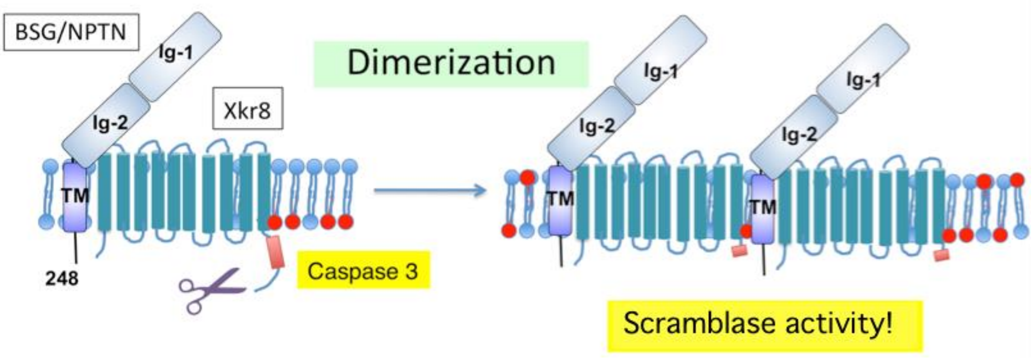

図 Xkr8 スクランブラーゼの構造と活性化の模式図

代表的な発表原著論文

S. Gyobu, K. Ishihara, J. Suzuki, K. Segawa, and S. Nagata (2017) Characterization of the scrambling domain of the TMEM16 family. Proc. Nat. Acad. Sci. USA: in press.

J. Suzuki, E. Imanishi, and S. Nagata (2016) Xkr8 phospholipid scrambling complex in apoptotic phosphatidylserine exposure. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113: 9509-9514.

K. Ishihara, J. Suzuki, and S. Nagata (2016) Role of Ca^{2+} in the Stability and Function of TMEM16F and 16K. Biochemistry 55: 3180-3188.