

「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

|                 |
|-----------------|
| H29 年度<br>実績報告書 |
|-----------------|

長田 重一

国立大学法人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

内膜と外膜2層から成り立つ細胞膜の構成成分、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  $\text{Ca}^{2+}$  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、ATP11C を細胞に局在させるためのシャペロンとして作用する CDC50A に網羅的に変異を導入し、CDC50A はシャペロンとしてばかりでなく、ATP11C の活性にも必要なことを見出した。そして、バキュロウイルス-哺乳動物細胞を用いた発現系を用いて、ATP11C を CDC50A との複合体として大量調製することに成功し、結晶構造解析に着手している。また精製した TMEM16F をリン脂質が非対称に分布されている微小な人工2重膜にロードし、1分子レベルでスクランブラーゼ活性を測定、TMEM16F が homodimer としてスクランブラーゼ活性を持つことを証明した。

代表的な原著論文

Gyobu, S., Ishihara, K., Suzuki, J., Segawa, K. and Nagata, S.: Characterization of the scrambling domain of the TMEM16 family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114: 6274-6279, 2017

Yanagihashi, Y., Segawa, K., Maeda, R., Nabeshima, Y-I. and Nagata, S.: Mouse macrophages show different requirements for phosphatidylserine receptor Tim4 in efferocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114: 8800-8805, 2017

Kawano, M. and Nagata, S.: Lupus-like autoimmune disease caused by a lack of Xkr8, a caspase-dependent phospholipid scramblase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115: 2132-2137, 2018