

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、アポトーシス時、カスパーゼによる切断によって活性化される Xkr8 がある種の細胞ではリン酸化され活性化されることを見出した。そこで、Mass Spectrometry 法を用いて、マウス Xkr8 の C-末端領域に 3 個のリン酸化部位を同定、その部位に変異を導入することにより、Xkr8 がキナーゼによっても活性化されることを示した。PtdSer の細胞表面への曝露はアポトーシス時ばかりでなく、活性化されたリンパ球やマスト細胞、がん化した細胞などで認められており、これらの細胞、過程で Xkr8 がリン酸化、活性化される可能性があろう。

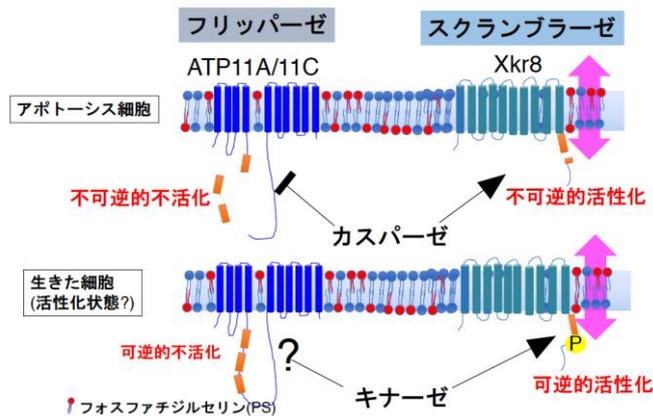


図 カスパーゼあるいはキナーゼによるフォスファチジルセリン曝露の制御。

代表的原著論文

Sakuragi, T., Kosako, H. and Nagata, S.: Phosphorylation-mediated activation of mouse Xkr8 scramblase for phosphatidylserine exposure. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 116: 2907-2912, 2019

§ 2. 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