

細胞内現象の時空間ダイナミクス
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

鈴木 淳

京都大学 高等研究院
教授

高次構造体連関が制御する脂質スクランブルシステム

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)

石綿 整 (量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 主任研究員)

研究成果の概要

本年度は細胞膜スクランブラーゼ Xkr4 の解析について進めた。これまでに我々は、Xkr4 が自身の C 末端の細胞内領域がカスパーゼによって切断することでダイマー化し、核内タンパク質 XRCC4 のカスパーゼで切断された断片が結合することで活性化することを示した。研究を進めると、細胞外カルシウムが存在しない場合、Xkr4 が活性化しないことを見つけた。恒常的活性化型 Xkr4 は、活性化に XRCC4 を必要としないが、細胞外カルシウムを除くと活性化しないことが分かった。細胞内カルシウムを上昇させるだけでは Xkr4 は活性化しないことから、細胞内ではなく細胞外カルシウムが重要なことが分かった。2 価イオンの要求性を調べると、カルシウム以外にストロンチウムが弱いアフィニティで Xkr4 を活性化し、マンガンやテルビウムもわずかに Xkr4 を活性化できることが分かった。同様に他の Xkr ファミリーもカルシウム依存性を有することが分かったため、アライメントをとると、膜貫通領域(TM)にカルシウム結合サイトがあると予想された。実際に TM1 の D123, D127、TM3 の E310 に変異を導入すると脂質スクランブル活性が失われた。さらに TM1 の G125 をシステイン残基に置換し、TM3 の E310 をシステイン残基に置換させ、ジスフィルド結合を形成させると、カルシウムが存在しなくても脂質スクランブル活性が誘導されることが分かった。また TM3 の E310 をリジンに置換し、アスパラギン酸との塩橋を形成させても、カルシウム無しでスクランブル活性が誘導されることが分かった。これらの結果は、XRCC4 の断片が Xkr4 のダイマーに結合することで活性化前段階に入り、細胞外からのカルシウムが膜貫通領域に結合し TM1 と TM3 を近づけることで、Xkr4 が活性化することを示している。神経細胞において特にシナプスでは、細胞内にカルシウムが流入することで細胞外カルシウムレベルが減少することが分かっており、活性化している機能的なシナプスを食食から保護するために、細胞外カルシウムが Xkr4 の制御に関わっていると予想される。