

長田 重一

京都大学医学研究科  
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 (京都大学医学研究科、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

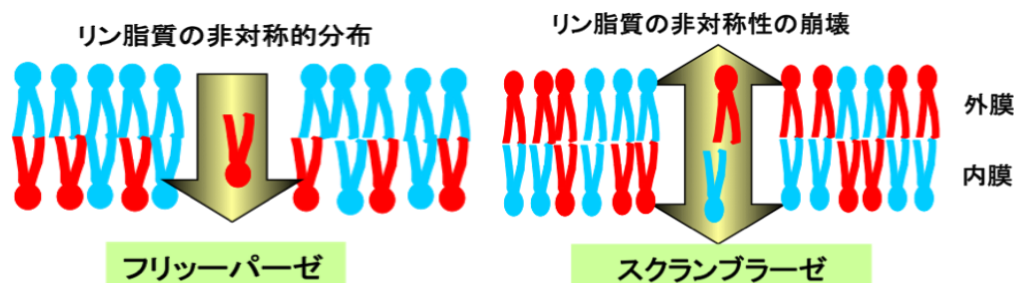
#### (2) 阿部グループ

- 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・助教)
- 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、内膜と外膜で分布が異なっている。フォスファチジルコリンやスフィンゴリ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。リン脂質の非対称的な分布は細胞の形状など、健全な細胞にとって必須と考えられているが、こ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する過程で、リン脂質の非対称性分布の維持、その崩壊に関与し

ている分子 (ATP11C、CDC50A、TMEM16F および Xkr8) を同定した。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。



(1) ATP11C/CDC50A に対するモノクローナル抗体の解析と大量生産

フリッパーゼとして作用するヒト ATP11C と CDC50A を発現するマウス細胞株を抗原としてマウスを免疫、ATP11C、CDC50A に対するマウスモノクローナル抗体の樹立を試みている。現在までに ATP11C に対する抗体の取得に成功した。

(2) P4-タイプ ATPase

14 種存在する P4 タイプ ATPase それぞれを ATP11C 欠損細胞に導入、ATP11C の欠損によるフリッパーゼ活性を相補できるかどうか検討するとともに、それぞれの分子と GFP との融合タンパク質を作製、細胞における局在を検討した。その結果、ATP11C 以外に2種の P4-ATPase が細胞膜に局在、フリッパーゼ活性を示すことを見いだした。

(2) TMEM16F および Xkr8

TMEM16F に対するモノクローナル抗体の樹立に成功した。また、TMEM16F、Xkr8 を産生する細胞、膜分画を種々の界面活性剤で可溶化、Blue Native Gel 電気泳動法で解析、TMEM16F は四量体を形成していること、Xkr8 には未知の分子が会合していることを見いだした。