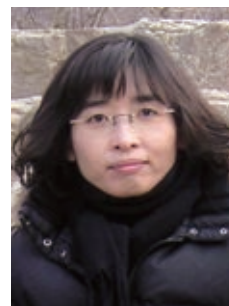


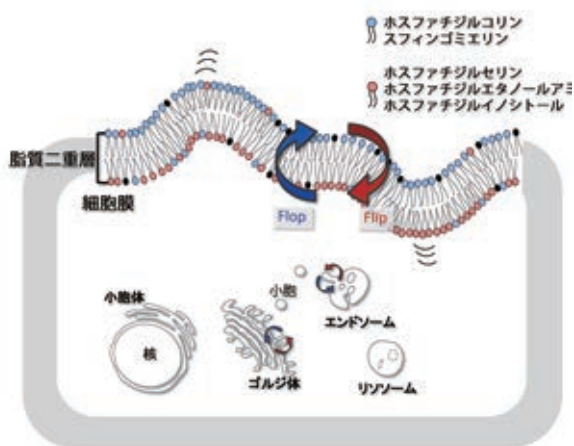
膜運動におけるリン脂質の量的・質的变化の作用機序



シン 申 へ 恵 媛

これまで生体膜運動(膜の形態変化)は、細胞骨格を中心とするタンパク質間相互作用によって理解されており、膜そのものを構成するリン脂質の量的・質的变化については研究されてこなかった。本公募研究では、膜運動を生み出す脂質二重層間におけるリン脂質の量的・質的变化に着目し、その作用機序の解明を目的としている。

生体膜は脂質二重層で構成されており、その内葉と外葉はリン脂質組成の非対称性を有し、動的秩序を保持している(図)。細胞膜において、内葉(細胞質側)はホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミン、外葉(細胞外側)はホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンに富んでおり、リン脂質構成の非対称性はリン脂質のflip-flopによって調節されている(図)。



本研究で着目したP4-ATPaseは、P-type ATPaseのサブファミリーであり、リン脂質を細胞外側から細胞質側へとflipする膜10回貫通型タンパク質である。酵母を用いた遺伝学的研究が先行していたが、近年植物、線虫、哺乳類の細胞においてもP4-ATPaseが細胞運動や細胞内メンブレントラフィックに関わることが示され、P4-ATPaseの働きが生体膜の動的変化と密接にリンクしていることが示唆された。

これまでに私たちは、13種類のヒトのP4-ATPaseの細胞内局在を決定し(Takatsu et al., 2011)、従来のflippase活性測定法を改良し、初めてヒトのP4-ATPaseの基質特異性を網羅的に調べ、その一部を決定した(Takatsu et al., 2014)。また、P4-ATPaseのflip活性の亢進が細胞膜形態の変化や細胞接着・spreadingに関与することを見出した(Naito et al., 2015)。本研究では、P4-ATPaseの基質特異的なflip活性が、細胞膜運動を生み出すために必要かどうかを確認し、特定のP4-ATPaseの活性の関与を明らかにする。さらに、P4-ATPaseのflip活性の上流および下流の分子メカニズムの解明を目指す。細胞運動、がん細胞転移能獲得、神経突起形成のような細胞膜運動においてP4-ATPaseが関わるリン脂質の量的・質的变化の生理的意義を理解したいと考えている。

研究のキーワード：生体膜，脂質二重層，P4-ATPase，flippase

研究室HPのURL：<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/hshin/ShinIndex.html>