

細胞膜の機能ドメイン形成の基盤となる 脂質分子間相互作用の解析

Analysis of lipid-lipid interactions underlying the formation of functional domains in cell membranes

鳥取大学 花島 慎弥



細胞膜の脂質二重層は、多様な脂質分子種が側方方向および内外葉で不均一に分布した構造を持つ。細胞膜環境下において、わずかに個性の異なる脂質分子の集合状態（分布）は、化学平衡や外部刺激によって時空間的に制御され、膜タンパク質とともに特定の機能性ドメインを形成することが知られている[1]。本研究では、これら機能性ドメイン形成の分子基盤となる脂質分子間の相互作用に着目した。具体的には、①S-パルミトイルスイッチを有する脂質化タンパク質が脂質ドメインの裏側に集積する分子機構の解明、および、②脂質ドメイン形成に不可欠なコレステロールの「糖修飾」が脂質分配へ与える影響の精密評価、の2点を目指した。

シグナル伝達に関わる脂質化タンパク質の多くは、可逆的な S-アシル化によって細胞膜内葉への分配性が制御されるが、機能ドメインへ分配される分子機構は未解明である。そこで本研究では、二本のアシル鎖を持つ Src キナーゼの一つ Lyn に着目し、モデル膜（GUV）を用いた相分配解析を行った。ミリストイル基のみを持つペプチド（M-Lyn）と、S-アシル基も持つペプチド（MP-Lyn）の相分配を比較したところ、秩序液体（Lo）相と無秩序（Ld）相の間の分配比に明確な差は見られなかった。しかし、内葉に特徴的な負電荷脂質であるホスファチジルセリンを添加した環境下では、両プローブともに Ld 相への分配が増加した。Lyn は N 末端側 10 残基以内に Lys を複数に含むが、20 残基までに存在する酸性残基により電荷の総和は中性となっている。今回得られた結果を、我々の予備検討の結果[2]と合わせて考察すると、Lyn の脂質親和性は脂質尾部の構造だけでなく、脂質頭部の電荷を介した相互作用が重要な役割を果たしており、特に N 末端付近の 10 残基程度がこれを担うことが分かった。

一方、脂質ラフトの主要成分であり、膜の表裏間を急速にフリップフロップ（脂質転移）するコレステロールの糖修飾体「コレステリルグルコシド（GlcCho）」は、ストレス応答に関与するシグナル分子として知られており、各種代謝異常症の病態との関連が指摘されている。本研究では、GlcCho の側方分配および表裏転移の挙動におよぼす糖修飾の影響を検証するため、新たに2種類の GlcCho 蛍光プローブを開発・評価した。相分離 GUV を用いた解析の結果、蛍光化コレステロールと蛍光化 GlcCho の間で側方への相分配比に明確な差は認められなかった。さらに、脂質転移挙動への影響も限定的である可能性が示された[3]。代謝異常症とその病態からは、GlcCho とアミロイド繊維の蓄積との相関が示唆されてきた。その一方で我々は、GlcCho がコレステロールと比較してパーキンソン病に関連する α シヌクレインの線維化がゆるやかになり、形成される繊維も細くなるという、新たな機能性も見出した。

【キーワード】脂質化タンパク質、S-アシル化、コレステロール、フリップフロップ

【参考文献】

- [1] I. Levental, K. R. Levental, F. A. Heberle, *Trends Cell Biol.*, **2020**, 30, 341-353.
- [2] S. Hanashima, K. Mito, Y. Umegawa, M. Murata, H. Hojo *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 6436-6444.
- [3] S. Hanashima, T. Asahina, R. Malabed, K. Sasaki, M. Murata *BBA - Biomembranes* **2025**, 1867, 184422.