

## 研究課題別事後評価結果

1 0. 研究課題名： 細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊

1 1. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

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）

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）

1 2. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている
-------------

○総合評価コメント：

本研究課題は、細胞膜におけるリン脂質二重層の外側層と内側層のリン脂質の非対称的分布の維持、ならびに、アポトーシスを起こした細胞や活性化された血小板等で起こるリン脂質の非対称的分布の崩壊の機構解明を目指した。具体的には研究代表者のグループが同定した3種類の膜タンパク質の立体構造、作用機構を明らかにすることを目的として研究が進められた。即ち、リン脂質の非対称的分布に関与するフリッパーゼ ATP11C と CDC50A 複合体、そして非対称性の崩壊に関与するスクランブラーゼ TMEM16 と Xkr8 に焦点を当て、細胞生物学的・生化学的・構造生命科学的解析に取り組んだ。

これまで研究代表者のグループは、一貫してアポトーシスの分子機構の解明に挑み、その全体像を明らかにしてきた。さらに、死細胞の貪食細胞による eat-me シグナルの解析を通して、アポトーシスのホスファチジルセリンの細胞外露出の発見から、細胞膜におけるリン脂質の不均一性に関する一連の解析を推進し、アポトーシスの最終経路である貪食のメカニズム研究で世界をリードした。Fas/FasL によるアポトーシス開始の研究から約 30 年をかけ、アポトーシスの全ての段階を分子レベルで解明したことになる。課題中間評価時からさらに研究が進展し、アポトーシスが起こるときにカスパーゼによって切断を受けて活性化するスクランブラーゼ Xkr8 が Ba/F3 細胞ではカスパーゼ活性化によらず、リン酸化によっても活性化されることを明らかにした。このことはアポトーシス時以外にもホスファチジルセリンの露出がおこることを示し、この現象はアポトーシスに留まらず、様々な細胞の状況に応じた細胞膜のリン脂質動態に関わっていることを示唆しており、この点でも細胞生物の重要な課題である。解析手法は、新規因子を得るための細胞のスクリーニングと、徹底した生化学的な解析に依拠している点であり、いずれも際だって優れており、これらによって得られた一連の研究成果は、世界的にも卓越しており、高く評価する。

主たる共同研究者のグループでは、一連の分子の構造解析に取り組んだ。Xkr8-Basigin 複合体の X 線結晶構造解析については、精製標品に対するモノクローナル抗体作製を進め、さらに、結晶化の条件や X 線照射法について検討を行っている。一方で、フリッパーゼ ATP11C/CDC50A 複合体の構造解析に関しては結晶化の最適化を試み、分解能が改善され、原子モデルを得ることに成功している。CDC50A は細胞膜への局在だけではなく ATP11C の活性にも寄与していることが研究代表者のグループから見出されている。フリッパーゼに関しては脂質の基質特異性の決定を含め、酵素活性の制御機構解明には構造情報が不足しており、引き続き構造解析を進めて、全体像を構造面から明らかにしてほしい。

以 上