



2017年1月23日

報道関係者各位

慶應義塾大学

生体膜表面に結合するタンパク質の拡散現象の解明

-生体膜を構成する脂質分子の新たな役割-

慶應義塾大学大学院理工学研究科の山本詠士特任助教、秋元琢磨特任准教授、および理工学部の泰岡顕治教授は、リーズ大学のアントレアス・C・カリ アカデミックフェローおよびオックスフォード大学のマーク・S・P・サンソム教授と共同で、生体膜表面を拡散する表在性膜タンパク質が、膜に含まれるホスファチジルイノシトールリン脂質 (PIP) という特定の脂質分子^{*1}との結合によって膜上に滞在するだけでなく、タンパク質の拡散性^{*2}が PIP との結合の強さに依存して時間変化することを発見しました。

細胞では、生体膜上で様々な種類のタンパク質や脂質分子が互いに作用し合うことで細胞の機能を維持するための情報を細胞の内外に伝達しています。このシグナル伝達機構がうまく働かなくなると、癌や糖尿病、神経疾患、免疫不全などの様々な疾患が引き起こされます。生体膜でのタンパク質の拡散現象は、相互作用する相手であるタンパク質を発見する上で重要であり、また、時空間的に複雑に変化する生体膜の影響を強く受けます。今回、分子スケールの大規模なシミュレーションを行い、表在性膜タンパク質の生体膜表面での拡散性の時間変化を調べたことにより、タンパク質の拡散性は、そのタンパク質と結合している PIP の数に依存してゆらぎ、不均一な拡散をすることを発見しました。また、PIP はタンパク質が膜表面に滞在するためのアンカーとして働くだけでなく、結合相手であるタンパク質の拡散性を制御することによって生体膜でのタンパク質同士の相互作用も調整し、生体反応の効率化に寄与している可能性もこの成果は示唆しており、生物学的に新しい働きが明らかになりました。

本研究成果は2017年1月20日（現地時間）に米国科学誌「Science Advances」に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・生体膜を構成する脂質分子が、膜表面でのタンパク質の拡散性を調整することを発見

2. 研究背景

通常、水などの溶媒中に存在する微粒子は、溶媒から受けるランダムな力によってブラウン運動といわれる不規則な運動（拡散）を行います。しかしながら、近年、生体内での生体分子の拡散は、分子の周りの環境に応じて、ブラウン運動とは異なる拡散をすることが明らかになってきています。生体内の複雑な環境下で生体分子がどのような拡散をするのか、また、その拡散現象が細胞の機能を維持する上でどのような生物学的な意味を持っているのかを分子レベルで明らかにすることは非常に重要な課題となっています。

生体膜は、多種多様な脂質分子と膜に埋め込まれた膜貫通タンパク質で構成されており、細胞の内外を隔てる役割だけでなく、膜内で膜貫通タンパク質が拡散できる環境を与えています。また、細胞内には、膜貫通タンパク質だけではなく様々なタンパク質が存在し、生体膜に吸着し、生体膜表面を

拡散する表在性膜タンパク質と呼ばれるタンパク質も存在します。これら生体分子が生体膜で拡散することで、特定の分子と相互作用し、物質輸送、情報伝達、エネルギー合成など、細胞の機能を維持する上で欠かすことのできない数多くの現象が生体膜では起きています。では、生体膜においてこれらタンパク質はブラウン運動のような通常の拡散をしているのか、また、いかにして生体反応を行うべき相手を見つけている（出会う）のか、という点が疑問となってきます。

3. 研究内容・成果

今回、これらの疑問に答えるために、大規模な分子動力学シミュレーション^{*3}を行い、表在性膜タンパク質の生体膜表面での拡散について分子レベルで調べました。多くの表在性膜タンパク質は、生体膜表面に滞在するためにプレクストリン相同 (PH) ドメインと呼ばれる構造を有しています。この PH ドメインがホスファチジルイノシトールリン脂質 (PIP) という特徴的な脂質分子に選択的に結合することで、表在性膜タンパク質は膜表面に滞在することができます。いわば、PIP はアンカーとして働いています。これまでは、PH ドメインが生体膜表面でどのように PIP と相互作用し、拡散しているのか明らかになっていませんでした。我々は、拡散性 (拡散係数) の時間変化を推定する新しい手法を開発することにより、タンパク質に結合している PIP の数が多い場合、タンパク質の拡散性が遅くなり、数が少ない場合はその逆で速くなることを明らかにしました (図 1)。拡散性は、均一な環境下であれば、粒子の形状などが変わらない限り一定ですが、不均一な環境や粒子の構造が時間的に変化する場合、一定値にはなりません。本研究では、この拡散性が PIP との結合数によって有意に変化することを発見しました。この結果から、PIP は結合相手であるタンパク質の拡散性を制御するという生物学的に新しい働きも明らかになりました。

生体膜での PIP やタンパク質の分布は一律ではなく、豊富に存在する領域が形成されるなど、不均一になっています。つまり、表在性膜タンパク質は、多くの PIP やタンパク質が集まっている場所ではゆっくりと (注意深く) 生体反応をするための相手を探索し、少ない場所では速いが大雑把に探索することを示唆しています。この速い探索と遅い探索が切り替わるような戦略は、動物などの餌食行動などにも見られ、効率的な探索方法であることが知られており、PIP による表在性膜タンパク質の拡散の制御は、生体膜表面での反応 (タンパク質と特定の分子との出会い) の効率化に寄与していると期待されます。

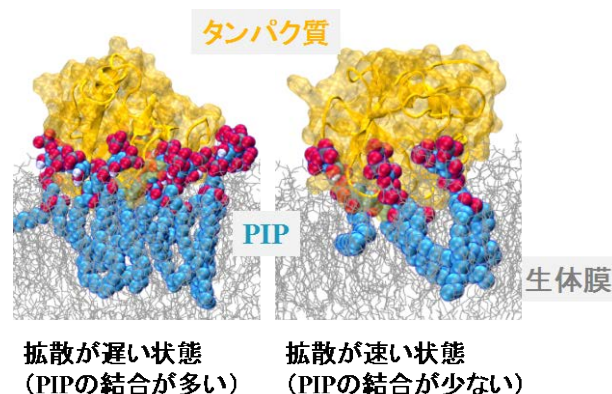


図 1 : タンパク質に結合している PIP の数が多い状態と少ない状態。

4. 今後の展開

生体膜は、特定の脂質が集まった微小領域形成、様々な種類の脂質分子や膜貫通タンパク質の混み合い、細胞骨格との相互作用などが分子レベルで制御される、時間的にも空間的にも複雑で不均一な

環境になっています。このような環境下での生体分子の不均一拡散が、生体反応の効率性にとってどのような利点があるのか、より複雑な系でのタンパク質の拡散現象の解明が期待されます。分子レベルでのタンパク質の拡散性の制御が可能になれば、細胞の機能を自在に操作することも可能になるかもしれません。

<原論文情報>

雑誌名: Science Advances

論文タイトル: Dynamic interactions between a membrane binding protein and lipids induce fluctuating diffusivity

著者: Eiji Yamamoto¹、Takuma Akimoto¹、Antreas C. Kalli^{2,3}、Kenji Yasuoka⁴、Mark S. P. Sansom²

¹慶應義塾大学大学院理工学研究科、²オックスフォード大学、³リーズ大学、⁴慶應義塾大学理工学部機械工学科

DOI: 10.1126/sciadv.1601871

<用語説明>

- ※ 1 脂質分子: 親水性の頭部と疎水性の尾部で構成された分子であり、水溶液中では、親水性部分が水側に、疎水性部分が内側に向き、脂質 2 重膜を形成します。生体膜の主要な構成要素であり、様々な種類の脂質分子が存在します。中でも、ホスファチジルイノシトールリン脂質 (PIP) は、親水性頭部にリン酸化されたイノシトール環を有する脂質分子です。
- ※ 2 拡散性: ブラウン運動などの通常の拡散の場合、粒子の位置の 2 乗の平均 (平均 2 乗変位) は時間に対して線形に増大します。拡散性 (拡散係数) は、この平均 2 乗変位を時間の関数で書いた時の傾きで特徴づけられます。拡散係数が大きいほど、粒子は速く広がっていきます。
- ※ 3 分子動力学シミュレーション: 粒子の動きをコンピュータ上で模擬する手法。粒子系について古典力学におけるニュートンの運動方程式を数値的に解くことで、時々刻々の全ての粒子の位置と速度を逐次的に知ることができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学大学院 理工学研究科 特任助教 山本 詠士 (やまもと えいじ)

TEL: 045-566-1523 FAX: 045-566-1495 E-mail: eiji.yamamoto@elec.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 機械工学科 教授 泰岡 顕治 (やすおか けんじ)

TEL: 045-566-1523 FAX: 045-566-1495 E-mail: yasuka@mech.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (竹内)

TEL: 03-5427-1541 FAX: 03-5441-7640

Email: m-koho@adst.keio.ac.jp <http://www.keio.ac.jp/>