



2020年2月20日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 脂質分子クラスターが制御する細胞内シグナル伝達 —タンパク質と生体膜相互作用に関する新たな分子機構の解明—

慶應義塾大学理工学部の山本詠士助教、オックスフォード大学のマーク・S・P・サンソムらの研究グループは、膜結合タンパク質と生体膜の新たな結合様式を分子レベルで解明しました。

細胞を覆っている細胞膜では、様々な種類のタンパク質や脂質分子（※1）が不均一に分布しています。特定のタンパク質や脂質同士が膜上で互いに作用することで、細胞の機能を維持するためのシグナルが伝達されます。細胞内シグナル伝達を担う表在性膜タンパク質の多くは、膜に結合するためのプレクストリン相同（PH）ドメイン（※2）と呼ばれる構造を有しています。PHドメイン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）という脂質分子に結合することで、タンパク質は膜表面に滞在することができます。これまでの研究で、生体膜においてPHドメインに複数のPIPが結合することが報告されてきましたが、このPIPのクラスター化がPHドメインと生体膜の相互作用にどのような影響を与えるのか明らかになっていませんでした。

本研究グループは分子スケールのシミュレーションを行い、PHドメインには複数のPIP結合サイト（親和性が強いサイトから弱いサイトまで）が存在しており、PHドメイン周りのPIP濃度に応じて膜表面でのPHドメインの結合状態や膜との親和性が変化することを見出しました。これにより、生体膜内で形成されるPIPクラスターが膜上でのタンパク質機能を制御し得ることが分子レベルで示唆されました。

本研究成果は、2020年2月19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

- ・PHドメイン周りで形成されるPIPのクラスター化が、PHドメインと生体膜の結合強さや、膜上でのPHドメインの結合状態を変化させることを分子レベルで解明。

### 2. 研究背景

細胞膜における多種多様なタンパク質や脂質の相互作用は、細胞の機能維持において重要です。表在性膜タンパク質と生体膜との相互作用もその一部であり、これら膜機能がうまく働かなくなると、がんや炎症性疾患、神経疾患、免疫不全といった様々な疾患が引き起こされます。多くの表在性膜タンパク質は、PHドメインと呼ばれる特定の脂質分子を認識するための構造を有しています（図1）。PHドメインが膜内に数%含まれるPIPという脂質分子に結合することで、表在性膜タンパク質は生体膜表面に滞在することができます。細胞膜では脂質分子が不均一に分布しており、PIPが豊富に存在する場所や微量しか存在しない場所が形成されています。これまでの研究で、生体膜上におけるPHドメインと複数のPIPとの結合が報告されてきましたが、PIPの結合数がタンパク質の膜上での配向や親和性にどのような影響を与えるのかについては明らかではありませんでした。

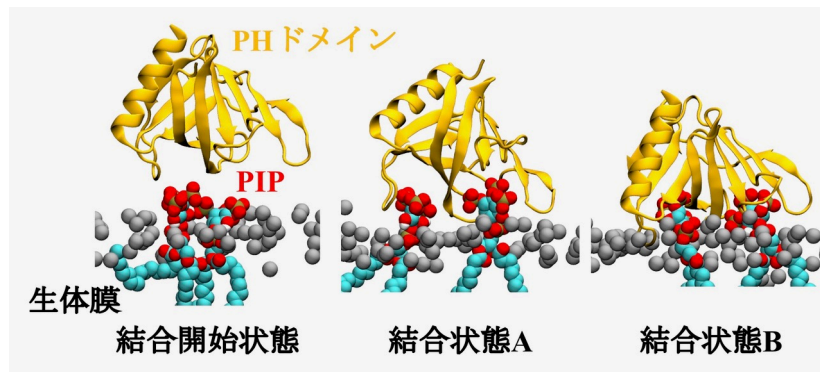


図 1：生体膜上におけるタンパク質（GRP1 PH ドメイン）の結合状態

### 3. 研究内容・成果

今回の研究では、レプリカ交換傘サンプリング法を用いた分子動力学シミュレーション（※3）を行い、PH ドメインと生体膜との相互作用への PIP 濃度の影響について分子レベルで調べました。その結果、膜中の PIP 濃度が増えるに従って、PH ドメイン周囲で PIP クラスタが形成され、PH ドメインと生体膜との親和性が増加することがわかりました。また、PH ドメインに結合する PIP の個数に応じて、膜上での PH ドメインの配向が変化することが明らかになりました。今回の研究で対象にした GRP1 タンパク質の PH ドメインでは、結合開始状態から配向が異なる 2 つの結合状態（A、B）を取り得ます（図 1）。PIP の個数が少ない場合、結合状態 B が支配的ですが、結合個数が多くなると結合状態 A が支配的になってきます。PH ドメイン内で一番強く PIP が結合するサイト（カノニカル結合サイト）に加え、2 番目に強く結合するサイト（ノンカノニカル結合サイト）、さらに 3 つ目の結合サイトなど、PH ドメインの複数箇所への PIP の結合によって、配向が変化します。今回の発見は、PIP が生体膜の局所で形成するナノスケールのクラスタ化が、タンパク質と生体膜の脂質濃度に依存した相互作用を制御している可能性を示唆しています。

### 4. 今後の展開

今回の研究では、PH ドメインと生体膜との相互作用が分子レベルで明らかになりました。生体膜には他にも様々な種類の脂質分子が存在します。タンパク質への脂質分子の結合様式が分子レベルで明らかになることで、タンパク質や脂質が関与する疾患の原因解明や、代謝系に働きかける治療薬の開発が期待されます。

#### <原論文情報>

雑誌名：Science Advances

論文タイトル：Multiple Lipid Binding Sites Determine the Affinity of PH Domains for Phosphoinositide-Containing Membranes

著者：Eiji Yamamoto<sup>1</sup>, Jan Domański<sup>2,3</sup>, Fiona B. Naughton<sup>2,4</sup>, Robert B. Best<sup>3</sup>, Antreas C. Kalli<sup>2,5</sup>, Phillip J. Stansfeld<sup>2</sup>, and Mark S. P. Sansom<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 慶應義塾大学理工学部、<sup>2</sup> オックスフォード大学、<sup>3</sup> アメリカ国立衛生研究所、<sup>4</sup> アリゾナ州立大学、<sup>5</sup> リーズ大学

DOI : 10.1126/sciadv.aay5736

<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 プレクストリン相同ドメイン：約 120 程度のアミノ酸からなる膜結合ドメインであり、細胞内シグナル伝達に関わる多くの種類の表在性膜タンパク質が有している構造である。生体膜内に局在する PIP と結合する。
- ※ 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。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、時々刻々の粒子の動きを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 理工学部 システムデザイン工学科 助教 山本 詠士 (やまもと えいじ)

TEL : 045-563-1151 FAX : 045-566-1720 E-mail : [eiiji.yamamoto@sd.keio.ac.jp](mailto:eiiji.yamamoto@sd.keio.ac.jp)

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (村上)

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

Email : [m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp) <https://www.keio.ac.jp/>