

研究課題名 細胞膜・膜脂質環境動態と共役した受容体機能制御の包括的理解

理学化学研究所・開拓研究本部・主任研究員 さこう やすし
佐甲 靖志

研究課題番号：19H05647 研究者番号：20215700

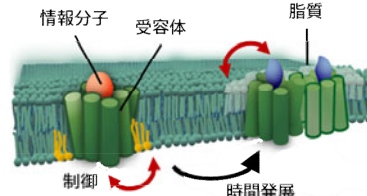
キーワード：受容体、1分子計測、細胞内情報伝達、細胞膜

【研究の背景・目的】

細胞と外界を区切る細胞膜では、脂質の2重層に膜蛋白質が埋めこまれている。様々な細胞膜蛋白質の中でも、膜受容体は外界からの信号を受け取り、処理して細胞内へ伝える重要な役割を果たす。

細胞膜は2次元の流体で、数百の脂質分子種が不均一かつ動的に集合状態を変えながら存在している。膜構造や特定脂質との相互作用は膜受容体の機能を制御し、逆に膜受容体は機能発現と共に近傍の脂質・膜環境を変化させていることが分かってきた。この遷移的な相互作用から、細胞膜が動的に自己組織化し情報処理機能が生まれると考えられる。

本研究は、最新の1分子計測法などを用いてヒトの主要な膜受容体のほぼ全ての分子種について近傍脂質を含めた機能・構造動態の計測・解析を行い、膜の自己組織化による機能制御機構を明らかにすることを目的とする。



【研究の方法】

我々は細胞膜上の受容体に蛍光標識を施し、1分子ごとの運動や集合状態、さらに細胞内外の分子との相互作用を可視化計測する方法を開発してきた。1分子計測法は従来の顕微鏡の分解能を越える分子集合体の構造観察や、精製した膜受容体と脂質で再構成した膜中での分子の構造変化・反応計測にも応用できる。これらの方法を使って研究を進める。

膜受容体蛋白質の中でも3量体G蛋白質共役型受容体(GPCR)と呼ばれる一群は、ヒトでは嗅覚受容体を除いても約300種類が知られ、最大の遺伝子群である。チロシンリン酸化酵素型受容体(RTK)はそれに次ぐ受容体群で約60種が知られている。本研究では、GPCR、RTKのほぼ全ての分子種について、近傍脂質を含めた動態・機能を比較して、情報伝達経路の分岐や、経路間の選択性、異なる受容体間の相互干渉などの分子機構を膜・脂質との動的相互作用という観点から整理し、一般論に到達することを目指す。

主要な研究項目は以下の4つである。

1. 膜受容体の細胞膜動態の網羅的な1分子計測

我々はいくつかの膜受容体の運動が複数の状態間を遷移しており、それぞれの状態が異なった機能と結びついていることを明らかにした。このような動態-機能関係の一般性を網羅的な計測により検証する。

2. 膜脂質と受容体の空間分布の超解像可視化

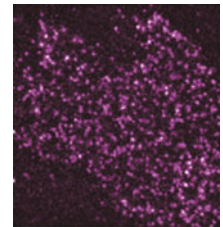
最近、特定脂質を認識する蛋白質標識が多数開発され、受容体と脂質の共局在を10 nmレベルで可視化することができるようになった。受容体の機能発現と近傍脂質の空間関係を細胞膜上で可視化する。

3. 膜受容体の境界脂質の分析

細胞膜から直径10 nmの円盤膜を切り出してくることができる。特定受容体の近傍膜を集めて脂質組成と受容体機能によるその変化を分析する。

4. 再構成膜における膜受容体脂質制御の詳細解析

特定の脂質組成をもつ人工円盤膜に受容体を埋めこみ、1分子計測によって受容体の構造変化や蛋白質認識反応を計測する。



受容体の1分子計測

【期待される成果と意義】

本研究の特徴は、受容体が情報分子を受け取ってから細胞応答が起こるまでの遷移的な状況で、膜ダイナミクスがどのように変化し利用されているかを明らかにしようとする点にある。多種の受容体を比較計測し、一般論の確立を目指す。網羅的な比較は我々の最近の技術開発によって初めて可能になった。

GPCRやRTKは薬剤の主要な標的であり、医学・薬理学との関係も深い。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yanagawa M, Hiroshima M, Togashi Y, Yamashita T, Shichida Y, Murata M, Ueda M, Sako Y. Single-molecule diffusion-based estimation of GPCR activity. *Sci. Sig.* 11, eaao1917 (1-16) (2018)
- Hiroshima M, Pack C-g, Kaizu K, Takahashi K, Ueda M, Sako Y. Transient acceleration of epidermal growth factor receptor dynamics produces higher-order signaling clusters. *J. Mol. Biol.* 430, 1386-1401 (2018)

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
117,700千円

【ホームページ等】

<http://www2.riken.jp/cell-info/sako-lab@riken.jp>