

細胞膜の脂質輸送、セロトニンやヒスタミンの受容体で仕組みの一端を解明

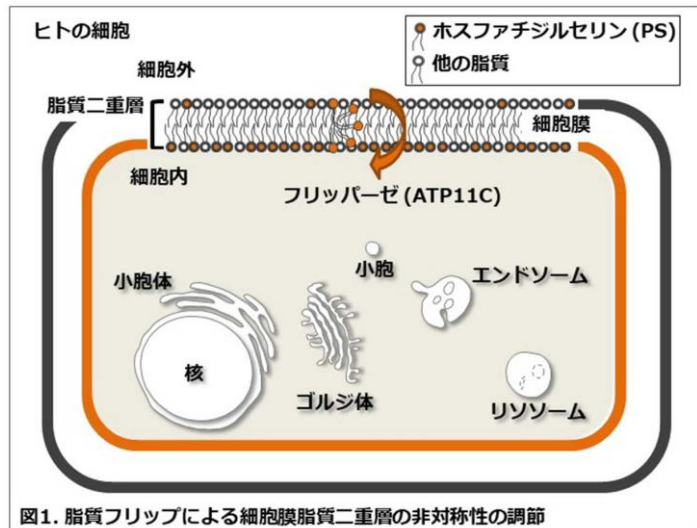
概要

細胞膜は 2 層のリン脂質膜で構成されています。リン脂質のうちホスファチジルセリン (以下、PS) はサプリメントとしても販売されている物質で、ストレスや運動後のダメージを軽減させる可能性が報告されています。また、記憶や認知機能とも関連があると指摘されています。細胞が生きた状態では、ほぼすべての PS は細胞膜の内側に存在しており、細胞が死んだ場合表面へ移動し、細胞の除去や血液凝固に使われます。PS を細胞膜の内側へとどめているのはフリッパーゼというタンパク質です。フリッパーゼは文字通り、

PS を細胞膜脂質二重層の外側から内側へフリップする役割を果たします。フリッパーゼの働きが妨げられることで、PS が細胞膜の表へ出てくるのですが、まだ生きている細胞でも PS が細胞表面へ出てくる場合があります。死んで除去される細胞ではなく、生きた細胞でどのようにこの現象が起こるのか、その分子メカニズムは全く分かっていませんでした。

申 恵媛 (シン・ヘウォン) 薬学研究科准教授らの研究グループは、PS フリッパーゼの一つである ATP11C が細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇 (Ca^{2+} シグナル) によって細胞膜から細胞内に取り込まれ細胞膜から隔離されることで、細胞膜の内側へ PS を輸送する働きが抑えられることを発見しました。加えて、ATP11C が Ca^{2+} シグナルによってリン酸化され細胞内へ取り込まれる際の分子メカニズムも明らかにしました。このメカニズムの元となる細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は G タンパク質共役型受容体 (以下、GPCR) という創薬ターゲットとしても注目されるタンパク質群が活性化することで伝達されます。

本研究では GPCR の中でも血管収縮、生体リズム、うつ病などの感情情報を制御するセロトニン受容体、花粉症などのアレルギーに関わるヒスタミン受容体の 2 種を対象としました。これらの活性化に伴い発信される Ca^{2+} シグナルに応答し、ATP11C が細胞膜から隔離されることを確認しました。また、シグナルがなくなると ATP11C は再び細胞膜へ現れることも分かりました。すなわち、セロトニン受容体やヒスタミン受容体を介したシグナルの下流で、ATP11C のリン脂質フリッパーゼ活性が調節されていることを初めて明らかにしました。



現在用いられている薬剤の半数には GPCR を直接・間接的に標的としていると言われてしています。今後うつ病やアレルギーに限らず幅広い治療薬の開発において、ATP11C の不活性化メカニズムが新たなターゲットとなることが期待されます。

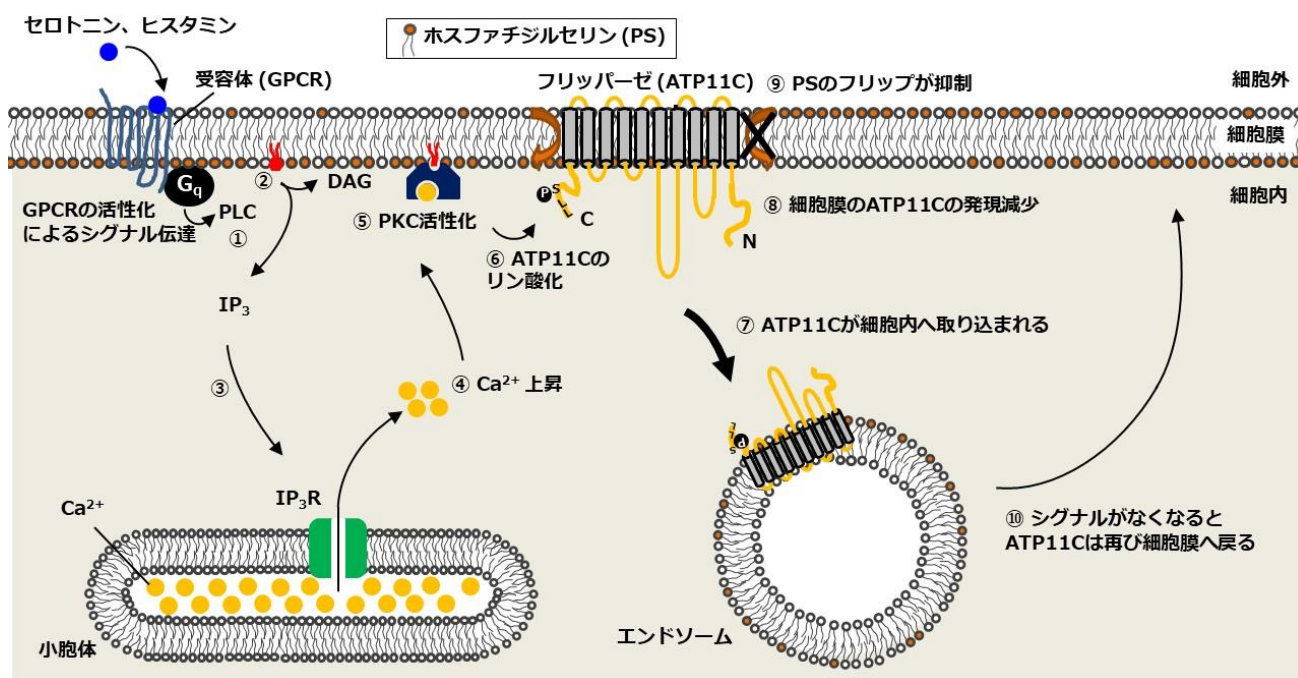


図2. GPCRのシグナル伝達によるフリッパーゼ (ATP11C)の調節機構 (①~⑩)

研究プロジェクトについて

本研究は JSPS 科研費 (JP15H01320, JP16H00764, JP17H03655)、武田科学振興財団、薬学研究奨励財団の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Phospholipid flippase ATP11C is endocytosed and downregulated following Ca²⁺-mediated protein kinase C activation

著者 : Hiroyuki Takatsu, Masahiro Takayama, Tomoki Naito, Naoto Takada, Kazuya Tsumagari, Yasushi Ishihama, Kazuhisa Nakayama, and Hye-Won Shin*

掲載誌 : *Nature Communications*