

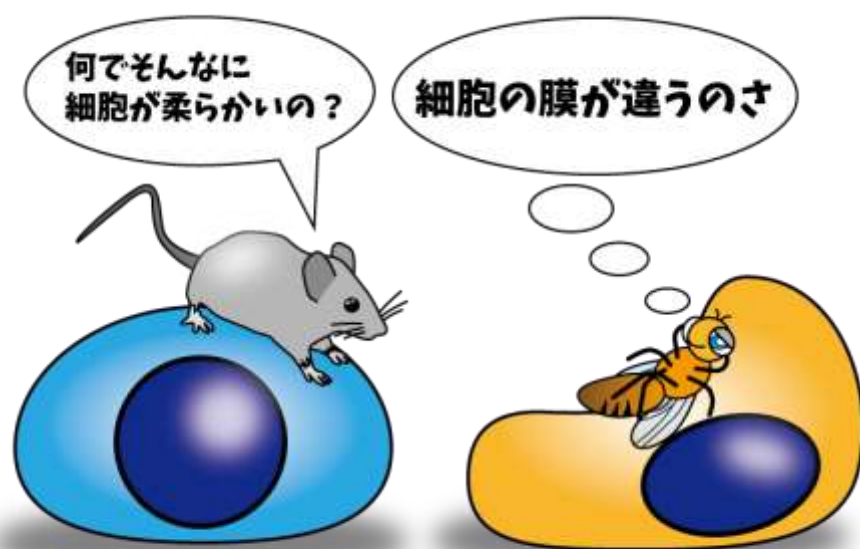
# 昆虫の細胞は柔らかい！

## —細胞膜を柔らかくするタンパク質を発見—

### 概要

昆虫は地球上で最も繁栄し多様な進化を遂げている動物種ですが、その要因の一つとして「小型化」が挙げられます。中には、ゾウリムシ等の単細胞生物と同じ大きさまで小型化した昆虫も存在しますが、これらの昆虫も私達と同様の心臓や脳を持っています。それでは、このようなマイクロな組織をつくる小型昆虫と私達の細胞は、どのように違うのでしょうか？この疑問に対する答えは得られていませんでした。京都大学大学院工学研究科の塩見 晃史・博士課程学生(現：理化学研究所特別研究員)、長尾 耕治郎・助教、梅田 眞郷・名誉教授らの研究グループは、体長3ミリメートル程度のショウジョウバエの細胞の物理的な特性を解析しました。その結果、ショウジョウバエは、哺乳動物と比較して非常に柔軟で、かつ強い力でも壊れない特別な細胞で出来ていることを発見しました。次に、その原因を探ったところ、リン脂質スクランブラーゼ「XKR」というタンパク質の作用により、細胞膜を形作る脂質2分子膜の内外で脂質分子が常にとんぼ返り運動をしていることで、細胞膜の柔軟性が保たれていることが明らかとなりました。さらに、細胞膜の柔軟性が失われると体内を循環している血球細胞が滞留することも観察されました。本研究により、小型昆虫が、微小な体内でも十分に働くことが出来る特別な構造と物性の細胞膜を持ち、さらに厚さ数ナノメートルの薄い細胞膜の中で脂質が動くことにより組織の形成や細胞の機能に重要な細胞の硬さが調節されていることが明らかとなりました。

本成果は、2021年6月8日（現地時間）にアメリカ合衆国の国際学術誌「*Cell Reports*」に掲載されます。



### 1. 背景

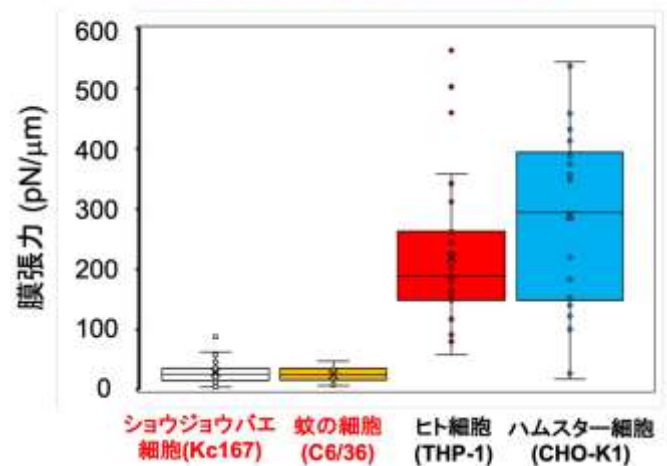
昆虫は地球上で最も多様な進化を遂げた動物種です。昆虫がこのように繁栄してきた原因の一つに「小型化」が挙げられます。昆虫の中にはゾウリムシやアメーバといった単細胞生物と同じ大きさまで小型化した昆虫も存在しますが、これらの昆虫も私達と同様の心臓や脳を持っています。それでは、このようなマイクロな組織をつくる小型昆虫の細胞と私達の細胞は、どのように違うのでしょうか？昆虫の生態や生理機能、進化については幅広く研究されていますが、生命の最小単位である細胞の構築原理について、昆虫ではほとんど分かっていませんでした。そこで、本研究では小型昆虫の細胞の特徴を明らかにするために、体長3ミリメートル程度のショウジョウバエの細胞の物理的な特性を解析しました。

## 2. 研究手法・成果

本研究グループはマイクロピペット吸引法<sup>\*1</sup>により、様々な生物種の細胞の硬さを評価しました。その結果、ショウジョウバエの細胞は哺乳動物の細胞と比較して非常に変形し易く、高い柔軟性を持つことが明らかとなりました。

次に細胞を取り囲む細胞膜<sup>\*2</sup>を構成する脂質2分子膜に着目し、その構造を解析しました。哺乳動物においては、脂質2分子膜の各層はそれぞれ異なる種類の脂質から構成されており、様々なタンパク質の働きにより脂質の非対称な分布が保たれています。しかし、ショウジョウバエの細胞では脂質の非対称な分布が崩れており、その原因として脂質2分子膜の二層間で脂質を双方向に輸送するリン脂質スクランブラーゼ<sup>\*3</sup> XKR が関与することを見出しました。このタンパク質は哺乳動物では細胞が死んだ時など特殊な状況でのみ機能することが報告されています。しかし、ショウジョウバエでは、生きた細胞においても XKR が機能しており、脂質を細胞膜の脂質2分子膜の二層間で常に輸送していることを我々は発見しました。また、細胞膜の変形し易さは主に脂質2分子膜とそれを裏打ちする細胞骨格の硬さにより決定されますが、XKR はその両者に影響することでショウジョウバエの細胞を柔らかくしていました。さらに、ショウジョウバエのヘモサイト(血球細胞)で XKR の機能を抑制すると、血球細胞の柔軟性が低下し、体内を循環する細胞数の減少が観察されました。一方、哺乳動物の細胞において昆虫の XKR を機能させると、細胞が柔らかくなりました。このため、リン脂質スクランブラーゼによる細胞の硬さの調節は生命にとって普遍的な方法である可能性があります。

昆虫と哺乳動物の細胞膜張力



	膜張力 (pN/μm)
ショウジョウバエ細胞(Kc167)	27.8 ± 16.4
蚊の細胞(C6/36)	24.4 ± 11.1
ヒト細胞(THP-1)	218.6 ± 121.7
ハムスター細胞(CHO-K1)	288.8 ± 152.4

## 3. 波及効果、今後の予定

哺乳動物においても、一部のがん細胞や血球細胞ではリン脂質スクランブラーゼが機能する可能性が報告されています。このため、私達の体においてもリン脂質スクランブラーゼによる細胞の硬さの調節が行われているのかもしれませんが、私達の体の細胞の硬さは老化やがん等の疾患により変化し、細胞の硬さが様々な細胞機能に影響を与えることが報告されています。このため、これらの疾患の病態の理解や治療のために、本研究の成果が活かされる可能性を期待しています。

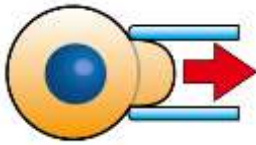
私達は本研究において、体長3ミリメートル程度のショウジョウバエや蚊の細胞が柔らかいことを明らかにしました。一方、比較的体長が大きいツマジロクサヨトウの細胞の硬さは哺乳動物の細胞と同程度でした。今後、大きさが異なる多様な昆虫において、細胞の柔らかさと XKR の機能を解析することで、細胞を柔らかくすることが昆虫の小型化に寄与するのかを検証していくつもりです。

## 4. 研究プロジェクトについて

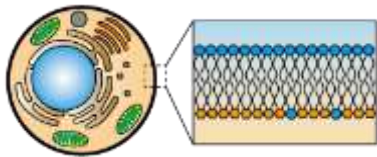
本研究プロジェクトは国内外の多くの研究者との共同研究により成り立っており、日本学術振興会(15K21744, 25293012, 17H03805, 15K07389, 18K05433, 17J09775)、文部科学省(15H05930)、京都大学教育研究振興財

団からの支援を受けています。

#### <用語解説>



※1 マイクロピペット吸引法・・・内径が数マイクロメートルのシリンダー型のピペットを細胞に接触させ、一定の圧力で細胞を吸引した時に吸引される細胞の体積から、その細胞の力学的な特性(膜張力や弾性率)を算出する方法。



※2 細胞膜・・・細胞外と細胞内を隔てる膜。主に脂質2分子膜で構成されている。細胞外側(外層)と細胞内側(内層)で脂質の組成が異なっており、哺乳動物の細胞では様々なタンパク質の作用によりこの非対称な脂質の分布が維持されている。



※3 リン脂質スクランブラーゼ・・・脂質2分子膜の外層と内層の脂質を双方向に輸送するタンパク質。リン脂質スクランブラーゼが機能することで、脂質の非対称分布が崩壊する。哺乳動物の Xkr8 の場合、アポトーシス時に C 末端が切断されることで活性化することが報告されている。

#### <研究者のコメント：長尾 耕治郎>

今回の研究での発見は、厚さ数ナノメートルの薄い細胞膜の中で脂質が動くことにより細胞が柔らかくなるという予想外のものでした。このため、私達の発見が正しいことを証明するために、様々な分析方法により脂質の動きを評価したり、細胞の硬さを評価する必要がありました。このため、多くの共同研究者の方々の支援を受けることで、本成果を達成することが出来ました。本研究プロジェクトは試行錯誤の連続でしたが、今後の研究に繋がる多様な実験手法や概念に触れることができ、研究者として貴重な経験が出来たと感じています。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Extreme deformability of insect cell membranes is governed by phospholipid scrambling  
(昆虫細胞の高い変形能はリン脂質の混和により達成される)

著者：塩見晃史、長尾耕治郎、横田展大、土谷正樹、加藤詩子、従二直人、原雄二、森誠之、森泰生、程久美子、村手源英、小林俊秀、西野有里、宮澤淳夫、山本暁久、鈴木量、Stefan Kaufmann、田中求、巽和也、中部主敬、新宅博文、Semen Yesylevsky、Mikhail Bogdanov、梅田眞郷

掲載誌：Cell Reports DOI：10.1016/j.celrep.2021.109219