
【演題 5】

細胞膜の非対称性と脆弱性

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
准教授 瀬川 勝盛 (せがわ かつもり)

勤務先：

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫・生化学講座
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3 番 1 号 IFRc 研究棟 7 階

学歴・職歴：

2004 年 大阪府立大学工学部 卒業
2009 年 大阪大学大学院生命機能研究科 修了
2009 年 京都大学医学研究科 特任研究員
2011 年 京都大学医学研究科 助教
2015 年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任助教
2017 年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授

学位：

博士(理学)

所属学会：

日本生化学会

専門分野：

分子遺伝学・生化学

受賞歴：

2019 年 大阪大学賞
2018 年 日本生化学会奨励賞
2017 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

細胞膜の非対称性と脆弱性

“認識“は細胞・個体において重要な機能である。免疫細胞は自己と病原体などの非自己を厳密に認識・識別する必要がある。同様に、自己の細胞の中においても認識は重要である。例えば、ヒトの体内では毎日多くの細胞が死を遂げる。マクロファージは、死細胞を特異的に認識・貪食し、生細胞は貪食しない。マクロファージはどのように生細胞と死細胞を判別しているのであろうか？ この生と死の認識の中心となる分子がリン脂質:ホスファチジルセリン(PS)である。

哺乳類細胞の細胞膜は、非対称的なリン脂質二重層で構成される。ホスファチジルセリン(PS)やホスファチジリエタノールアミン(PE)は細胞質に面する内層に局限する。このため、生細胞はマクロファージに認識されることはない。一方、死を遂げたアポトーシス細胞はPSを“eat me”シグナルとして細胞表面へ露出し、マクロファージに認識・貪食される。しかし、生細胞がどのようにPSの露出を防ぎ、死細胞がどのようにPSを細胞表面へ露出するのか、PSの非対称分布とその崩壊の分子機構は不明であった。

PSを移層させる分子として、フリッパーゼとスクランブラーゼが提唱されている。フリッパーゼは、PSとPEを特異的かつATP依存的に、脂質二重層の外層から内層へ一方向に移層することで非対称性を維持する。対照的に、スクランブラーゼは、ATPを消費することなくリン脂質を非特異的かつ双方向に移層することで非対称性を崩壊させ、PSを露出させる。そこで、哺乳類細胞の細胞膜で機能するフリッパーゼの同定、そして生細胞がPSの露出を防ぐメカニズム、アポトーシス細胞のPS露出メカニズムの解明を目指した。これまでに、ヒト血球系細胞を用いたゲノムワイドスクリーニングを行い、細胞膜フリッパーゼ活性の責任分子としてATP11A, ATP11C, CDC50Aを同定した。ATP11AとATP11CはP4-ATPaseファミリーに属する膜タンパク質であり、CDC50Aはファミリーに共通するサブユニットであった。ATP11AとATP11Cは、CDC50Aと結合することで正しく折りたたまれ、細胞膜に局在する。ATP11AとATP11Cは全身の臓器にユビキタスに発現する細胞膜フリッパーゼであり、両分子を欠損した細胞は、細胞膜のフリッパーゼ活性が著しく減少する。その結果、PSの膜動態が大きく変化する。生細胞は、さまざまな刺激で一過性にPSを細胞表面に露出するが、反応が収束するとすみやかにPSを内層にもどす。一方、ATP11AとATP11Cを二重欠損した細胞は、反応収束後もPSを露出し続ける。このように、細胞膜フリッパーゼはPSの継続的な露出を防ぐために必須の分子である。一方で、アポトーシス時には、ATP11AとATP11Cがカスパーゼにより切断・不活性化されること、その切断がアポトーシス細胞のPS露出に

必須であることを見出した。また、最近、フリッパーゼの生理機能およびヒト疾患への関与について新しい知見を見出した。本公演では、フリッパーゼが制御する細胞膜リン脂質の非対称性とその破綻がもたらす疾患について紹介する。

参考文献:

Segawa K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 114, p.6274-6279, (2011).

Segawa K et al., Science, vol. 344, p.1164-1168, (2014).

Segawa K et al., Cell Cycle, vol.13, p.2990-2991, (2014).

Segawa K et al., Trends Cell Biol, vol. 25, p.639-650, (2015).

Segawa K et al., J. Biol. Chem, vol. 291, p.762-772, (2016).

Segawa K et al., J. Biol. Chem, vol. 293 p.2172-2182, (2018).

Segawa K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 115, p.12212-12217, (2018).

Nagata S, Segawa K., Curr Opin Immunol, vol. 68, p.1-8, (2020).

Nakanishi H, Nishizawa T, Segawa K et al., Cell Reports, in press.