

2. 小胞体のリン脂質分布制御機構と関連する疾患

特任助教

特任教授

辻 琢磨, 藤本 豊士

順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター分子細胞学

▼ Summary

生体膜脂質二重層を構成する膜脂質は親水性頭部と疎水性尾部から成り、1,000種類以上の膜脂質が存在している。このような多種多様な膜脂質がどのように分布しているのか、その分布にどのような役割があるのかを明らかにすることができれば、未解明の生命現象理解の端緒となることが期待される。しかしながら膜脂質の局在解析にはさまざまな問題が立ちはだかり、特にオルガネラ膜の解析が遅れているのが現状である。本稿では膜脂質局在解析の問題点と、小胞体膜スクランブラーゼTEMEM16Kについての最近の知見、疾患との関係についてまとめる。

▼ Key Words

リン脂質, 脂質二重層, スクランブラーゼ, 小胞体, 非対称性分布

○ はじめに

核, 小胞体, ミトコンドリア, リソソームなどオルガネラはそれぞれ特徴的な膜脂質組成を有していることが知られているが¹⁾, 個々の膜脂質が脂質二重層の両層にどのように配分されているのかはほとんど明らかになっていない。これは後述するような膜脂質局在解析の技術的な難しさによるところが大きい²⁾。比較的解析の容易な細胞表面の形質膜については, 脂質二重層の細胞外に面した層と細胞質に面した層で膜脂質分布が異なることが知られ, このような不均一分布は非対称性分布とよばれている³⁾。脂質二重層を横断する膜脂質の輸送には, 細胞外や内腔に面した層(外層)から細胞質に面した層(内層)への輸送(フリッピング), 内層から外層への輸送(フロッピング), 双方向の輸送(スクランプリング)がある⁴⁾([図1](#))。形質膜ではこれらの膜脂質輸送を担う蛋白

質が複数同定され, 対称性・非対称性分布をもたらす分子機構や生理的意義, 破綻と疾患の関係などが注目を集めている⁵⁾。しかしながら, 細胞内のオルガネラ膜についてはまだまだ研究が遅れているのが現状である。

オルガネラ膜脂質の可視化と問題点

膜脂質の局在解析では蛍光蛋白質と脂質結合ドメインを融合させた蛍光バイオセンサーを用いることが一般的である。この方法では簡便に生細胞の膜脂質分布を解析することができるが⁶⁾, 内在性の脂質結合蛋白質との競合や, 結合に必要なそのほかの因子の存在など, いくつかの問題点が知られている²⁾([図2](#))。またバイオセンサー法は基本的には細胞質側リーフレットを対象としている。加えて形質膜で行われているように脂質結合プロ