

細胞膜リン脂質の分布を制御する新しいメカニズムを発見

－膜の変形を感知する脂質輸送分子の変異による神経疾患の治療へ道－

【ポイント】

- 細胞膜の変形を感知し、細胞膜脂質の非対称分布を制御する脂質輸送分子 TMEM63B を発見
- TMEM63B の構造解析により、膜の変形感知メカニズムと膜脂質輸送メカニズムを解明
- TMEM63B の病原性変異が神経疾患を引き起こす仕組みを解明

【概要】

東京科学大学 (Science Tokyo) *難治疾患研究所の宮田佑吾助教と瀬川勝盛教授らの研究チームは、横浜市立大学の高橋捷也大学院生、李勇燦助教、西澤知宏教授、京都大学の野村紀通准教授、岩田想教授ら、九州大学の和泉自泰准教授、高橋政友助教、秦康祐特任助教、馬場健史教授、大阪大学の長田重一特任教授のチームとの共同研究で**細胞膜** (用語 1) リン脂質の非対称分布を制御する新しいメカニズムを発見しました。

哺乳動物細胞の細胞膜はリン脂質二重層で構成され、その脂質は二層間で非対称に分布しています。この研究は、細胞に最も多く存在するリン脂質である**ホスファチジルコリン** (用語 2) や**スフィンゴミエリン** (用語 3) の非対称分布に関する謎を解明する重要な一歩となります。研究グループはゲノムワイドスクリーニングの手法を用いて、TMEM63B というタンパク質が細胞膜の構造変化に応答し、膜脂質を双方向に移動させる新しいタイプの**スクランブラーゼ** (用語 4) として機能することを発見しました。また、横浜市立大学の西澤教授らにより TMEM63B の“閉じた構造”と“開いた構造”を決定することに成功し、膜構造の感知機構と脂質輸送機構を解明しました。さらに、TMEM63B を欠損した細胞では細胞膜のホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの量が顕著に変化することも確認しました。これまでに神経変性を伴うてんかん性脳症の患者に TMEM63B の点変異が同定されていますが、今回の研究により病原性点変異をもつ TMEM63B が膜の構造変化とは無関係に常に活性化しており、細胞膜リン脂質の非対称分布を崩壊させていることが明らかになりました。

本研究は、細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構だけでなく、細胞がどのように膜の変形に応答するのかという根幹的な問題にも重要な知見を与えます。今後、このタンパク質を詳細に解析することで、細胞膜脂質の非対称分布の分子機構、膜の変形に対する応答機構、さらには関連する神経疾患の病態解明や治療法の開発に寄与することが期待されます。

本成果は、10月18日付 (英国夏時間) の「*Nature Structural & Molecular Biology*」誌に掲載されました。

*2024年10月1日に東京医科歯科大学と東京工業大学が統合し、東京科学大学 (Science Tokyo) となりました。

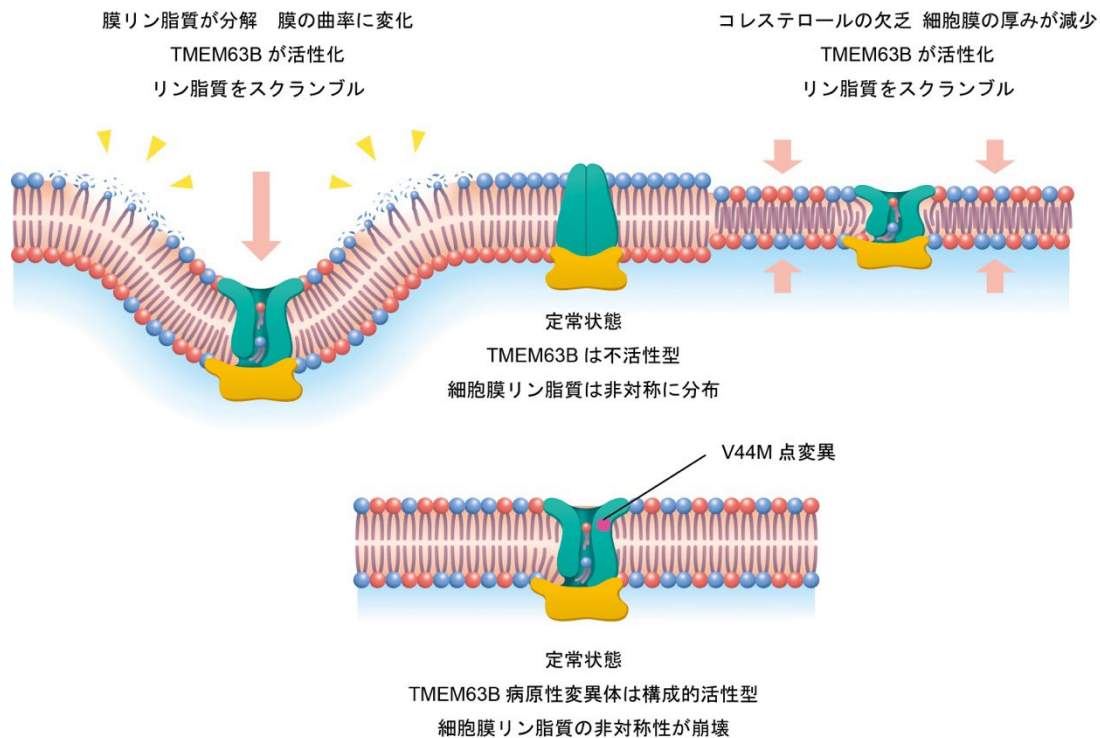


図 1 膜構造応答性スクランブラーゼ: TMEM63B

●背景

哺乳動物細胞の細胞膜は非対称に分布するリン脂質二重層で構成されています。この細胞膜リン脂質の非対称性は、真核細胞に保存された根幹的な膜の構造様式であり、細胞表面の外葉にはホスファチジルコリン (PC) とスフィンゴミエリン (SM) が豊富に存在します。細胞に最も豊富に存在するリン脂質である PC と SM は、細胞膜の物性やバリア機能に重要な役割を担っていますが、これらの分布がどのように制御されているのかは明らかではありませんでした。さらに、細胞膜は膜の物性や構造が変化するさまざまな刺激にさらされていますが、それらの局面で細胞がどのように応答するのかという問題も残されていました。

●研究成果

研究チームはこれまでに**フリッパーゼ** (用語 5) とよばれるタンパク質の変異が細胞膜の PC 動態に異常に引き起こすことでヒトにおける神経学的退行を引き起こすことを報告しました。本研究ではこのフリッパーゼの変異体を用いたゲノムワイドスクリーニングにより、細胞膜 PC の動態を変化させる分子として TMEM63B を同定しました。細胞を用いた解析の結果、TMEM63B が膜の厚さや曲率の変化に応答し、細胞膜リン脂

質を双方向に輸送するスクランブラーゼとして機能することを見出しました。実際に、TMEM63B を欠損した血球系細胞の細胞膜では PC が顕著に減少し、代わりに SM が増加していることを確認しました。これは TMEM63B が細胞膜の PC と SM の分布を制御していることを示しています。また、これまで TMEM63B の点変異がヒトにおいて神経変性を伴うてんかん性脳症を引き起こすことが報告されており、この TMEM63B の病原性変異体が構成的に活性化し、細胞膜リン脂質の非対称性を崩壊させていることも見出しました。さらに、**クライオ電子顕微鏡**（用語 6）を用いた解析によって、TMEM63B の閉構造と開構造を決定し、TMEM63B が膜変形を感知して脂質を輸送する仕組みを明らかにしました。

●社会的インパクト

本研究は、細胞膜脂質の非対称性という細胞生物学の普遍的な現象に関する重要な知見を与えただけでなく、“細胞がどのように膜の変形に応答するのか”という根幹的な問いにも大きく影響を与えるものである。また TMEM63B の点変異が引き起こす重篤な神経疾患の病態解明や、治療法の開発にも貢献することが期待されます。

●今後の展開

今後 TMEM63B の生体における生理機能、TMEM63B 病原性変異の病態解明、また TMEM63B 病原性変異体の阻害剤の同定など、基礎研究から臨床研究へと発展することが期待されます。

●付記

本研究は科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構、共同研究拠点事業、大隅基礎科学創成財団、東レ科学振興会、武田科学振興財団などの助成を受けて行われました。

【用語説明】

- (1) **細胞膜**：細胞を外部環境から守る薄い膜。主にリン脂質二重層で構成される。細胞に必要な物質を出入りさせ、細胞内や外部への情報伝達にも重要。
- (2) **ホスファチジルコリン(PC)**：細胞を構成する主要なリン脂質。リン脂質の中で最も量が豊富であり、生体膜の形成に必須の分子。
- (3) **スフィンゴミエリン(SM)**：スフィンゴ脂質の一種で、細胞膜の外層に豊富に存在する。細胞膜の物性やバリア機能に重要な役割を担う。
- (4) **スクランブラーゼ**：細胞膜のリン脂質を双方向にランダムに輸送する膜タンパク質。
- (5) **フリッパーゼ**：細胞膜のリン脂質を外層から内層に輸送する膜タンパク質。主にホスファチジルセリンを輸送する。

- (6) **クライオ電子顕微鏡**：タンパク質を液体窒素で冷却した状態で観察することで、タンパク質の立体構造を高解像度で決定するための装置。

【論文情報】

掲載誌：*Nature Structural & Molecular Biology*

論文タイトル：Membrane structure-responsive lipid scrambling by TMEM63B to control plasma membrane lipid distribution

著者：Yugo Miyata, Katsuya Takahashi, Yongchan Lee, Cheryl. S. Sultan, Risa Kuribayashi, Masatomo Takahashi, Kosuke Hata, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi, Kehong Liu, Tomoko Uemura, Norimichi Nomura, So Iwata, Shigekazu Nagata, Tomohiro Nishizawa, Katsumori Segawa

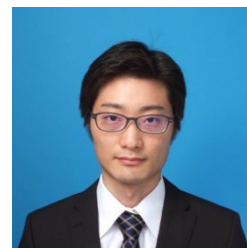
DOI：[10.1038/s41594-024-01411-6](https://doi.org/10.1038/s41594-024-01411-6)

【研究者プロフィール】

宮田 佑吾（ミヤタ ユウゴ） Yugo MIYATA

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 医化学分野 助教

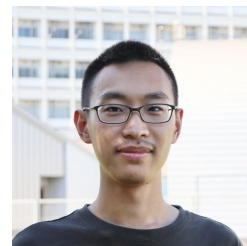
研究分野：分子生物学



高橋 捷也（タカハシ カツヤ） Katsuya TAKAHASHI

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 博士後期課程3年

研究分野：構造生物学



李 勇燦（リ ヨンチャン） Yongchan LEE

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 助教

研究分野：構造生物学、輸送体



西澤 知宏（ニシザワ トモヒロ） Tomohiro NISHIZAWA

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授

研究分野：構造生物学、輸送体



瀬川 勝盛（セガワ カツモリ） Katsumori SEGAWA
東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 医化学分野 教授
研究分野：分子遺伝学、生化学

