

膜脂質ドメインと細胞ダイナミクス

村井 稔幸

細胞膜の構造モデルとして現在認められているものの多くは、1972年にSingerとNicolsonにより提唱された流動モザイクモデル (fluid mosaic model) を基礎としている。流動モザイクモデルは、細胞膜がグリセロリン脂質の配列した脂質二重層を基本として成り立ち、その中に膜タンパク質がモザイク様に存在し、熱拡散運動により自由に流動しているという考え方である。その後、細胞膜中の脂質やタンパク質は均一に分布しているのではなく、ドメイン構造をとることが明らかになってきた。

細胞膜ドメインの代表的なモデルは、1997年にKai Simonsにより提唱された脂質ラフト (lipid raft) である。脂質ラフトは、上皮細胞において、コレステロールとスフィンゴ脂質に富む膜マイクロドメインがあるとする仮説である。「細胞膜という海に浮かぶ筏 (ラフト) のような膜構造」という意味で命名され、真核細胞に対して一般化された概念が定着したり、近年、脂質ラフトの大きさや寿命についての新たな報告が相次ぎ、活発に議論されている。しかし、脂質ラフトの正確な定義はまだなされておらず、慎重な取り扱いが提言されている。

脂質ラフトを難解にしている第一の原因は、それが生化学的アプローチに依存して提唱されたことにある。つまり、脂質ラフトは、非イオン性界面活性剤に対する不溶性の画分として、密度勾配遠心分離法により濃縮・回収される膜ドメインだとされているが、界面活性剤による膜の再編成効果があるため、それが生細胞の脂質ラフトと完全に一致するわけではないという点に留意すべきである。また、脂質ラフトは、数nmから200 nm程度の大きさであるらしく、光の回折限界の理由から、通常の光学顕微鏡では正確に捉えられないという難しさがある。

脂質ラフトは、主に細胞内外の情報伝達におけるプラットフォームとして機能すると考えられている¹⁾。実際、脂質ラフトには、Gタンパク質や膜受容体、アダプタータンパク質など、さまざまなシグナル伝達分子が見いだされている。最近、脂質ラフトは、細胞接着分子とその機能制御分子の局在を調節し、がん細胞の運動性を制御することが明らかになった²⁾。脂質ラフトの形成には膜コレステロールが重要であることから、コレステロール量を調節することによりがん進展を制御できる可能性があると考えられている。

細胞は、さまざまな膜ドメインの形成により脂質や膜タンパク質の偏在を保持している。細胞膜ドメインは脂

質・タンパク質の相互作用により形成されるが、脂質は代謝物であるため、ゲノムやタンパク質のように配列情報を活用した効率的な研究ができず、より直接的な分析・解析をしなければならないことが研究の障害になっている。最近、上皮細胞において、細胞膜の頂端側膜 (apical membrane) と側底側膜 (basolateral membrane) とで脂質組成が異なり、それは細胞間接着装置であるタイトジャンクション (tight junction) に依存しないことが報告された³⁾。これは、上皮細胞に対して、膜ドメインの構造を変化させるおそれのある界面活性剤を用いることなく、細胞の極性を保持したままで細胞膜を分離する方法が開発されたことにより得られた成果である。この手法により、細胞膜ドメイン形成の仕組みとその機能の解析が飛躍的に進むと考えられる。

細胞膜ドメインは、原核生物にも存在することがわかってきた。枯草菌 *Bacillus subtilis* の細胞膜には、真核細胞の脂質ラフト様の膜マイクロドメインが存在する。そこには、シグナル伝達や輸送に関わるタンパク質が集積している。脂質ラフト様マイクロドメイン以外では、カルジオリピン (CL) やフォスファチジルエタノールアミン (PE) に富む細胞膜マイクロドメインがよく知られている。CLマイクロドメインは、細胞分裂などに関与していると考えられている。最近、海洋性低温細菌 *Shewanella livingstonensis* において、長鎖多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) が結合したリン脂質が集積する膜マイクロドメインがあることが報告された⁴⁾。このEPAマイクロドメインは細菌の細胞分裂部位に形成され、集積したEPAリン脂質が、膜の局所で細胞分裂を促進する働きを担うと考えられている。

細胞運動や細胞分裂といったダイナミックな局面では、これまで細胞骨格系の役割が主に研究されてきた。一方、細胞膜は、細胞骨格に対して受動的な動態を示すと考えられてきた面がある。今後、脂質ラフトに代表される細胞膜ドメインの構造と機能の解明が進むことにより、細胞ダイナミクスへの理解がさらに進展すると考えられる。

- 1) Brown, D. A. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **275**, 17221 (2000).
- 2) Murai, T. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **286**, 1999 (2011).
- 3) Ikenouchi, J. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **287**, 9525 (2012).
- 4) Sato, S. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **287**, 24113 (2012).