

細胞の脂質二重膜における脂質の分布と相互作用

長尾耕治郎

細胞膜は細胞内部と外界を隔てる障壁としてだけではなく、さまざまな生命現象が起こる場としても重要である。この細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質には疎水性部の脂肪酸と親水性部の極性基の組合せにより1000以上の分子種が存在する。さらに、それぞれのリン脂質分子は細胞膜に均一に存在せず、その分布は細胞の機能と関連して大きく変動する。では、細胞はどのようにして、そしてなぜこのような複雑なリン脂質組成の細胞膜を形成するのであろうか。本稿では、細胞膜のリン脂質の分布に関する最近の知見を紹介する。

細胞膜は外層と内層の二層の脂質一分子膜が相対した脂質二重膜構造を有する。細胞膜の外層と内層のリン脂質組成は互いに異なり、哺乳動物の場合、外層にはコリンをもつホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンが、内層にはアミノ基を有するホスファチジルエタノールアミンやホスファチジルセリン (PtdSer) が豊富に存在している。細胞膜の外層と内層がそれぞれ細胞外と細胞内という異なる環境に面していることから、外層と内層のリン脂質組成の違いが細胞機能に重要であると推測できる。このようなリン脂質の分布は二層間でのリン脂質の輸送を行うタンパク質 (トランスポーター) によって制御されており、P4-ATPaseなどのフリッパーゼと呼ばれるトランスポーターが外層から内層へリン脂質を輸送し、一方でABCタンパク質などのフロッパーゼと呼ばれるトランスポーターが内層から外層への輸送を行う。これらのトランスポーターは、大きさや物性の異なるリン脂質を、ATPを利用して能動的かつ基質特異的に二層間で輸送することで、それぞれのリン脂質特有の分布を形成し、脂質二重膜の曲率を変化させたり、特定のリン脂質に結合するタンパク質の局在化を制御することが可能である。このため、トランスポーターによる能動的なリン脂質輸送は細胞の分裂や運動、小胞輸送などさまざまな細胞機能に関わっている。

単一方向へATPに依存して輸送するフリッパーゼやフロッパーゼとは異なり、スクランブラーゼと呼ばれるタンパク質はATPに依存せずに外層と内層のリン脂質を双方向へ輸送する。たとえば、アポトーシスした細胞ではスクランブラーゼが活性化されるため、内層に局在していたPtdSerが細胞膜の外層にも存在している。マ

クロファージなどの食細胞は、この死細胞の細胞膜外層に存在するPtdSerを認識し、貪食する。その重要性にも関わらず長年スクランブラーゼの実体は不明であったが、近年Xkr8とTMEM16Fがそれぞれアポトーシス時と血小板の活性化時に機能するスクランブラーゼであることが明らかにされた¹⁾。さらに、*Nectria haematococlea*のTMEM16のX線結晶構造解析から、スクランブラーゼの膜貫通領域の表面に脂質二重膜の外層と内層をつなぐ構造が形成されることで、リン脂質が双方向に輸送されるという輸送機構が提唱された²⁾。

これまで二層間でのリン脂質の輸送について述べてきたが、それでは脂質二重膜の外層と内層の脂質は互いに影響しあうのだろうか？先に紹介したが、リン脂質を構成する脂肪酸の構造は多岐にわたり、その物性はさまざまである。たとえば、鎖長が長く二重結合を含まない脂肪酸で構成されたリン脂質の疎水性部は直鎖の比較的硬い構造を持ち、もう一方の層の脂質と相互作用する。このため、脂質二重膜の外層の局所に直鎖の長い脂肪酸を持つリン脂質が集まると、内層の同じ場所に同様の脂肪酸を持つリン脂質の集団が呼び寄せられる³⁾。さらに、その内層に局在化したリン脂質を特異的に認識するタンパク質が結合することで、細胞膜の外層の情報を細胞内へと伝達することが可能となる。細胞膜を隔てた情報伝達には膜貫通タンパク質を用いる方法もあるが、脂質二重膜の外層と内層の脂質間の相互作用を追加することで、より多様な制御が可能になっているのかもしれない。

本稿ではふれなかったが、リン脂質の脂肪酸鎖や極性基を交換する機構や細胞内小器官から細胞膜へ特異的にリン脂質を輸送する機構も存在し、多様なタンパク質群が細胞膜のリン脂質の分布を制御するために準備されている。このように、適切な場所に適切な構造を持つ脂質分子を配置する機構と脂質間および脂質とタンパク質間の相互作用を明らかにすることで、細胞膜を場とする生命現象の分子機構の解明が今後さらに進むと考えられる。

- 1) 鈴木 淳: 生化学, **87**, 422 (2015).
- 2) Brunner, J. D. *et al.*: *Nature*, **516**, 207 (2014).
- 3) Raghupathy, R. *et al.*: *Cell*, **161**, 581 (2015).