理研コロキウム要旨

「脂質学メッセンジャーとセラミド輸送タンパク質 CERT」

（国立感染症研究所・細胞化学部・花田賢太郎）

脂質は、生物の基本ユニットである細胞において内外の環境間の境界壁を成す生体膜の主要分子基盤であり、それには、親水性環境から自律的に分離する脂質の特性が合理的に生かされている。さらに、脂質は、重量当たりの酸化的エネルギー備蓄が大きく栄養学的にも重要であり、環境からの情報を細胞内へ伝達する際の制御因子としても機能するなど、実に多彩な生物学的役割を担っている。脂質を生体内のような親水性環境において恒常的に利用するには、そのための特別な仕組みが存在しなければならないが、その仕組みを解き明かすことは、水と油を同時に扱わねばならぬ技術的困難のために大変遅々としている。

膜脂質が生合成されるとき、異なる細胞内小器官（オルガネラ）の膜で起こる複数のステップを経るために、脂質分子自身は目的とする場所へ的確に移動している。しかし、特定のオルガネラ膜に存在する多種多様な脂質の中から特定の脂質を選びだして他のオルガネラ膜へと運んでいるメカニズムは、どの種類の脂質をとってみてもほとんどわからないままであった。

主要膜リン脂質の一種であるスフィンゴミエリン(SM)の生合成では、小胞体で合成されたセラミドが、ゴルジ体に移行して SM と変換される。我々は、SM 生合成に異常を有する哺乳類培養細胞変異株を複数分離し、その中にセラミド輸送欠損変異細胞を見出し、さらに、当該変異株の相補遺伝子をクローニングするという手段によって、セラミドの小胞体-ゴルジ体間選別輸送に特異的に関わる分子装置(CERT と命名)の同定に成功した。そして、CERT には、セラミドを小胞体から特異的に引き抜き、ゴルジ体に運搬して放出する機能があることを示し、タンパク質の選別輸送形式である膜小胞輸送機構とは全く異なる「分子引き抜き転移」機構でセラミドの選別輸送は行われていること、さらに、この脂質輸送にはオルガネラ膜接触部位が重要な役割を担っていることを提唱するに至っている。

本講演では、脂質の魅力の一端をお話ししたのち、私自身が実際にベンチワークしていたときに得た研究成果を紹介し、さらに、外部との共同研究によって比較的最近明らかになってきた CERT の構造生物学もご紹介したい。