

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名： 1 分子・質量イメージング顕微鏡の開発と細胞膜機能解析
3. 研究開発代表者： 上田昌宏（大阪大学大学院理学研究科）
4. 研究開発の成果

I. 研究開発目的及び内容

細胞膜上で機能する脂質と膜蛋白質を対象として、脂質空間分布データ、膜蛋白質全分子位置データを同一の細胞から取得できる 1 分子・質量イメージング顕微鏡を開発し、脂質空間分布から膜蛋白質分子の動態を規定するポテンシャル情報を抽出する統計解析法・数理モデルの構築を通して、脂質/膜蛋白質の時空間動態を計算機内で再現する手法（細胞膜内分子動態再現法）を実現する。具体的には、次の 3 つの研究項目に取り組む。

〔研究項目 1〕 1 分子・質量イメージング顕微鏡の開発

〔研究項目 2〕 脂質による膜蛋白質拡散動態制御の分子メカニズムの解明

〔研究項目 3〕 イノシトールリン脂質代謝系による細胞極性形成の分子メカニズムの解明

II. 本年度の研究開発の成果

本年度は本プロジェクトの初年度にあたるため、各研究項目において来年度以降に本格的に研究開発を実施するための準備を行った。1 分子・質量イメージング顕微鏡の開発については、既存装置や試作機の開発経験に基づき、既存技術で十分に対応できる点と新規開発に伴って想定される問題点について整理し、開発する新規装置の設計準備を行った。PALM を質量分析装置のイオン源部に組み込むためのイオン源の構造設計について、特に高真空状態の実現と PLAM による観察を両立させるために慎重な検討が必要となることが明らかになった。問題点を一つずつ解決しながら、平成 28 年度も引き続いて実施する。また、PALM 計測によって得られるデータの統計解析法の開発、細胞膜蛋白質動態の網羅的解析、イノシトールリン脂質代謝系の細胞内動態解明などについても当初の研究計画の通り研究開発を開始した。

本プロジェクトの提案の基となった研究について成果をまとめ、原著論文（Kamimura et al., PNAS）と総説（Matsuoka et al., Methods. Mol. Biol.）等により外部発表を行った。Kamimura et al. では、真核生物の走化性における応答レンジを調節する新規の因子 Gip1 を発見し、この因子が三量体 G タンパク質の細胞内局在制御というこれまで知られていないメカニズムで、走化性の応答レンジを拡張していることを明らかにした。走化性細胞の応答の特徴として、10 万倍にも及ぶ広い濃度レンジに渡って数%程度の緩やかな濃度勾配を識別できることが古くから知られていたが、そのメカニズムは明らかになっていなかった。この Gip1 は三量体 G タンパク質の脂質修飾部位を認識し、三量体 G タンパク質との結合を介して三量体 G タンパク質の一部を細胞質画分として保持し、環境の化学物質の増加に呼応して細胞質の三量体 G タンパク質を細胞膜へと送り出す機能を有していた。この三量体 G タンパク質の局在調節という新たな機構により、細胞は適切に走化性誘引物質の濃度勾配を認識し、応答レンジを拡張していた。三量体 G タンパク質の脂質修飾部位を認識し、シグナル伝達の調節を行う因子の発見は Gip1 が初めてであり新規性が高い。今回の発見は、古くから注目されてきた走化性の応答レンジの問題について分子レベルでメカニズムを明らかにしたと言える。本研究を進展させることで、タンパク質の脂質修飾による機能調節のメカニズムがさらに明らかになることが期待される。