

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域  
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名： (日本語) 細胞膜における脂質動態の制御機構の解明とその応用  
(英語) Mechanisms of lipid dynamics on plasma membranes and their application

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
招へい教授 鈴木 淳

所属 役職 氏名： (英語) Osaka University, Immunology Frontier Research Center  
Guest Professor, Jun Suzuki

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

昨年度までに Xkr8 がカスパーゼによって切断されることでオリゴマー化し活性化することを示した。実際に、カスパーゼによって切断されない変異体において Xkr8 はオリゴマー化せず活性化もされない。本年度、Xkr8 がどのような複合体を形成しているのか調べたところ、Xkr8 は Basigin (BSG) や Neuroplastin (NPTN) という I 型膜タンパク質と複合体を形成していることが分かった。BSG と NPTN の両方を欠損した細胞において Xkr8 は細胞膜に局在せず活性も持たない。一方で、カスパーゼによって切断された Xkr8 のオリゴマーに BSG や NPTN が含まれていることから、BSG や NPTN は Xkr8 を細胞膜に運ぶシャペロンとしての機能だけでなく、活性にも関与する可能性が示唆された。

Last year, we reported that Xkr8 forms an oligomer upon caspases-mediated cleavage. In fact, Caspase-cleavage deficient Xkr8 mutants fail to form an oligomer and cannot be activated. In this year, we investigated on an Xkr8 complex and found that Xkr8 associates with Basigin (BSG) or Neuroplastin (NPTN), type I membrane proteins. Without these proteins, Xkr8 cannot reach to the plasma membrane and lose its activity. Importantly, caspase-cleavage-induced Xkr8 oligomer contains BSG or NPTN, suggesting that these proteins functions not only as chaperons but also as regulators of Xkr8 activity.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 3 件)

1. Suzuki J, Imanishi E, Nagata S. Xkr8 phospholipid scrambling complex in apoptotic phosphatidylserine exposure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113: 9509-14.
2. Ishihara K, Suzuki J, Nagata S. Role of Ca(2+) in the Stability and Function of TMEM16F and 16K. Biochemistry. 2016, 55: 3180-8.
3. Nagata S, Suzuki J, Segawa K, Fujii T. Exposure of phosphatidylserine on the cell surface. Cell Death Differ. 2016, 23: 952-61.
4. 鈴木 淳. スクランプラーゼによる細胞膜リン脂質非対称性の崩壊. 生体の科学 2016, 67: 208-213.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 細胞膜におけるリン脂質スクランブル —分子同定から機能解析まで— 口頭、鈴木 淳、Advanced Seminar, 2017/2/2, 国内
2. Phospholipid-scrambling on the plasma membranes. 口頭、Jun Suzuki、Bangalore Life Science Cluster-iCeMS Joint meeting, 2017/1/23, 国外
3. “Eat-me signal”-mediated Scrap & Build 口頭、鈴木 淳、新学術「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」キックオフミーティング, 2016/9/8, 国内
4. Mechanism of phospholipid scrambling during apoptosis. 口頭、鈴木 淳、長田重一、日本生化学会大会、2016/9/27, 国内
5. Phospholipid-scrambling proteins on the plasma membranes. 口頭、Jun Suzuki、21<sup>st</sup> iCeMS International Symposium, 2016/6/3, 国内
6. Phospholipid scrambling on the plasma membranes. 口頭、鈴木 淳、Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium, 2016/5/11 国外
7. スクランプラーゼによるホスファチジルセリン露出の分子メカニズム. 口頭、鈴木 淳、慶応大学 Brain Club, 2016/4/25 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特になし

(4) 特許出願  
特になし