

体細胞変異株を用いた膜リン脂質の生合成と機能に関する研究
**Studies on the Biosynthesis and Function of Membrane Phospholipids
by Using Somatic Cell Mutants**

西島正弘

国立感染症研究所細胞化学部

Masahiro NISHIJIMA, Dept. of Biochem. & Cell Biol., National Institute of Infectious Diseases

近年、リン脂質は、単なる細胞の隔壁としての役割だけではなく、細胞の増殖や情報の伝達など生命活動にとって重要な様々な機能に係わることが明らかにされ、リン脂質はその機能面からも大いに注目されている。演者らは、リン脂質の生合成機構と機能を明らかにするため、高等動物培養細胞株からリン脂質代謝が異常となった体細胞変異株を分離することを土台に研究を展開し、以下の研究成果を得た。

【1】ホスファチジルセリン (PS) の生合成機構と機能：CHO-K1 細胞からポリエステル布レプリカ法により、PS 生合成欠損変異株、及びその生合成調節機構変異株を分離し、これら変異株の性状解析により、PS は細胞の増殖・分裂に必須であることを示すとともに、高等動物における PS 生合成のほぼ全貌と調節機構を世界で初めて明らかにした。また、変異株細胞の異常性質を回復する遺伝子を探索する方法により、2種類の PS 合成酵素遺伝子の cDNA クローニングにも成功した。さらに、PS 生合成変異株を用いることにより、シンドビスウイルスの感染増殖に PS 生合成が必須であることを明らかにした。

【2】スフィンゴ脂質の生合成と細胞内輸送：スフィンゴイド塩基生合成の初発反応をつかさどるセリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) に着目し、その損傷変異株 (SPB-1 株) を樹立し、SPT がスフィンゴ脂質生合成の律速過程を担うこと、スフィンゴミエリン (SM) が動物細胞の増殖に不可欠であること、ラフトに存在する GPI-アンカー蛋白質がスフィンゴ脂質と細胞膜上で相互作用すること、並びに遺伝性知覚神経障害 1 型と呼ばれるヒト遺伝病の原因遺伝子が SPT であることを細胞レベルで初めて明らかにした。さらに、セラミドの小胞体-ゴルジ体間輸送が欠損した変異株を分離し、細胞内セラミド選別輸送を司る分子機構を世界に先駆けて明らかにした。

【3】ホスファチジルグリセロール (PG) とカルジオリピン (CL) の生合成と機能：PG と CL の生合成機構及び機能を明らかにする目的で、PG 生合成の初発段階を担っていると考えられるホスファチジルグリセロホスフェート合成酵素 (PGPS) の欠損変異細胞の分離を行い、この変異株の性状解析から、PGPS が PG と CL の生合成に必須の酵素であること、及び PG 生合成は細胞増殖やミトコンドリアの機能発現に必須であることを初めて明らかにした。さらに、CL はミトコンドリアが関与するアポトーシスの調節にも関与することを変異株を用いて明らかにした。

本研究は、赤松穰前細胞化学部長、久下理博士、花田賢太郎博士、大塚敏明博士、長谷川一英博士、川崎清史博士、齋藤恭子博士、深澤征義博士など多数の共同研究者と共に行われたものであり、これらの方々に心より感謝致します。