【学術変革領域研究（A）】

オートファジーから拡がる膜界面生物学

研究代表者	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 野田　展生（のだ　のぶお）　研究者番号：40396297
研究課題情報	課題番号：25A303　研究期間：2025年度～2029年度 キーワード：膜界面、相分離、分子協奏、オートファジー

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

人間の体は、約6割が水分であるが、それ以外の大部分は「タンパク質」と「脂質」という物質でできている。これらが集まって、生命の基本となる「細胞」を作っている。タンパク質は、私たちの遺伝子（DNA）の設計図に従って作られ、さまざまな形や性質を持つことで、体の中のいろいろな働きを実際に担当している。そのため、生命科学の研究ではタンパク質が特に重要な研究対象とされてきた。これまでは、一つ一つのタンパク質や、その複合体がどのような働きをするかが注目されてきたが、最近では、タンパク質が集まったり離れたりしながら動的にグループを作り、その集団としての働きが生命活動に重要であることがわかってきた。一方、脂質は最初からたくさんの分子が集まった状態で捉えられてきたが、主に細胞やオルガネラの境界を作る安定した膜としての役割が知られていただけで、脂質が集団としてどのような動きをし、どのような高度な機能を持つかについての研究はあまり進んでいなかった。しかし最近では、タンパク質の研究が進んだことにより、脂質もタンパク質と連動して動的な集団行動をとること、その働きが生命にとって重要であることが明らかになってきた。つまり、生命を支えるタンパク質と脂質は、単独ではなく集団で協力し合いながら高度な生命現象を生み出している。この集団行動が起きる場所は、細胞膜やオルガネラ膜など、膜の境界面であり、その内側や外側の環境が含まれている。

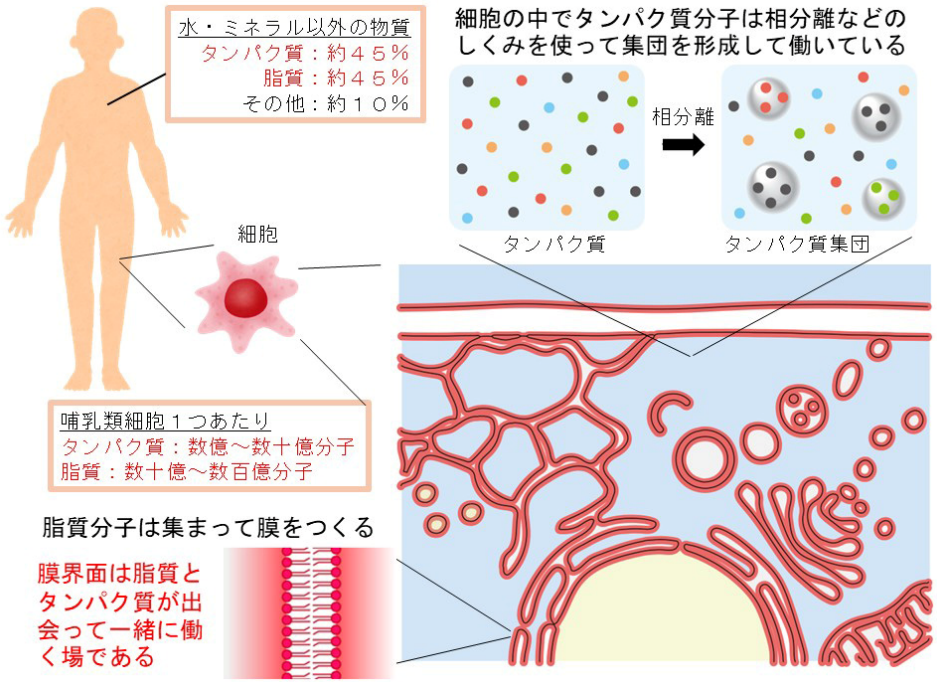

図1　研究の背景

●膜界面で起こるタンパク質と脂質の協奏

膜界面では、タンパク質と脂質という異なる種類の分子が協力して働いている。このような分子の協力関係を「膜界面分子協奏」と呼ぶ（図２）。この膜界面分子協奏は、細胞内の不要な物質を分解する「オートファジー」という現象で特によく知られているが、それ以外にも、細胞の内外を問わずさまざまな生命現象に関わっていることが最近明らかになってきた。特に真核細胞では複雑に発達したオルガネラを持つため、細菌などの原核細胞に比べて膜の面積が非常に大きく、多くの細胞内で起こる現象が膜界面で直接行われていると考えられる。しかし、これまでは膜界面の重要性については限られた現象や分野でしか注目されておらず、生命を支える基本的な仕組みとしての研究はほとんど行われてこなかった。

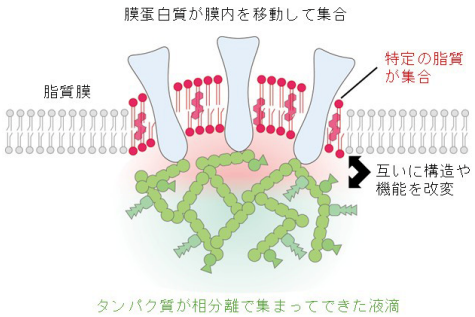

図2　膜界面での脂質とタンパク質の協奏

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本領域では、オートファジーに関連する膜界面の研究を行う研究者と、シナプス伝達、細胞接着、ウイルス感染など一細胞に収まらない、さまざまな生命現象に関わる膜界面研究者が協力し、さらに物理学、計算科学、構造生物学、光制御、ケミカルバイオロジーなどの先進的な技術を活用する研究者が加わっている。この多分野にまたがった協力体制によって、膜界面分子協奏が持つ多彩な働きや、その共通する仕組みを明らかにする新しい学問分野「膜界面生物学」を作り出すことを目指す。膜界面生物学が確立・発展することで、細胞生物学の新しい方向性が生まれ、世界の基礎研究をリードすることが可能になる。さらに、がん、てんかん、ウイルス感染など多くの病気に直接関係するため、本研究で開発される膜界面現象の人工的な制御方法は、様々な疾病の予防・治療法開発への応用が期待される。

多様な解析制御手法・モデル系

- ・化学操作
- ・光操作
- ・物理理論
- ・MDシミュレーション
- ・一分子イメージング
- ・3D-CLEM
- ・ホログラフィック顕微鏡
- ・レプリカEM
- ・巨大リポソーム
- ・高速AFM
- ・X線結晶解析
- ・CryoEM
- ・CryoET
- ・NMR
- ・AlphaFold
- ・マウス
- ゼブラフィッシュ
- ・酵母

図4 本領域で活用する多様な解析制御手法

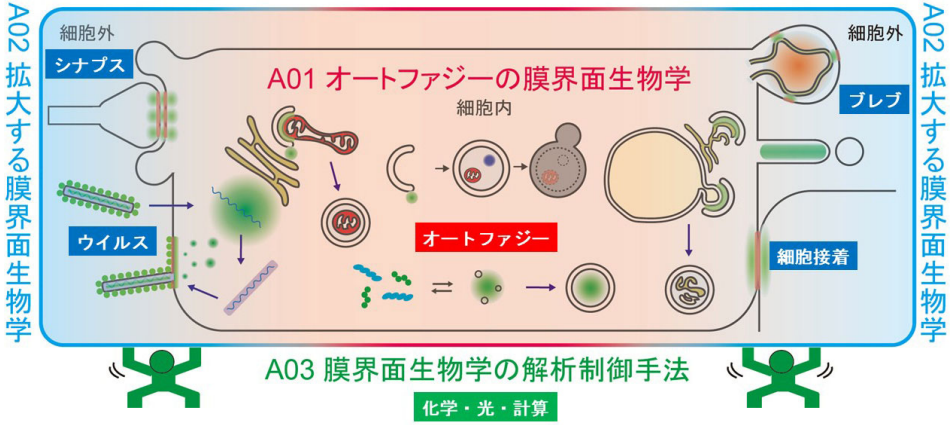

図3　研究項目A01-A03で取り組む多様な膜界面現象

ホームページ等	https://makukaimen.umin.jp/