

新規の脂質スクランブラーゼを発見

木下タロウ教授（IFReC 糖鎖免疫学／微生物病研究所）、王宜成特任研究者らの研究グループは、小胞体に存在する新規の脂質スクランブラーゼである CLPTM1L を発見しました。

（研究の背景）

GPI（グリコシルホスファチジルイノシトールの略）と呼ばれる糖脂質はヒトの 150 種以上のタンパク質の細胞膜アンカーとして働きます。GPI の生合成は細胞内の小胞体膜上で行われ一連の反応には 20 以上の遺伝子産物が関わっており、木下教授の研究グループによってその大半が明らかにされています。GPI 生合成の初期反応は膜の細胞質側で行われ、途中の中間体が内腔側へフリップし、その後の反応はタンパク質への付加まで内腔側で進行することが知られていました（図 A）。しかし、これまで中間体であるグルコサミン-ホスファチジルイノシトール（GlcN-PI）をフリップさせるメカニズムが不明でした。

（研究の概要）

木下教授らはドイツのマックスプランク研究所の研究グループとの共同研究によって化学合成した GlcN-PI や GlcNAc-PI（N アセチルグルコサミン-ホスファチジルイノシトール。GlcNAc-PI は GlcN-PI の 1 段階前の中間体）を細胞に与えると小胞体に取り込まれ GPI の生合成に利用されることを見出していました（Muñoz G, et al. ACS Chem. Biol. 2021）。今回、王研究者らは GlcNAc-PI を生合成できない GPI 欠損細胞に化学合成した GlcNAc-PI を与えると細胞表面に GPI アンカー型タンパク質の発現が回復することを指標にして（図 B）、GlcN-PI のフリップに関わる遺伝子を見つける方法を確認し、機能が未知であった CLPTM1L 遺伝子にたどり着きました。CLPTM1L タンパク質は小胞体に存在する 8 回膜貫通型のタンパク質で、リボソームを用いた実験から CLPTM1L が GlcN-PI だけでなくホスファチジルイノシトールやホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンをも膜の反対側へ移行させる活性を持つ脂質スクランブラーゼであることがわかりました。CLPTM1L 遺伝子をノックアウトすると細胞の GPI 生合成能力が大きく低下し、しかし生合成能が一部残存したことから、CLPTM1L は GlcN-PI の内腔側へのフリップを担う主要なスクランブラーゼであり、細胞はさらにバックアップのスクランブラーゼを持っていることが示唆されました。

Journal: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 119 (14) e2115083119.

Title: Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis.

Authors: Wang, Y., A. K. Menon, Y. Maki, Y.-S. Liu, Y. Iwasaki, M. Fujita, P. A. Guerrero, D. Varón Silva, P. H. Seeberger, Y. Murakami and T. Kinoshita.

