

B1-04

蛍光 1 分子観察法による細胞膜中の分子の動態と機能の解明： 会合体形成とダイナミクス

○笠井倫志(京都大学・ウイルス・再生医科学研究所)

細胞中の多くの分子は、他の分子と動的に結合・解離することで機能している。これらの分子を、生体内で働く分子機械としてとらえ、結合解離などのダイナミクスを時間的、空間的に詳しく調べることができれば、細胞が働く仕組みも理解することができると考えられる。こうした研究は、従来の手法では難しかったが、近年、細胞内蛍光 1 分子観察法の発展によって、分子同士の結合解離をひとつひとつ観察し、キネティクスや会合体数など、分子の働き方を調べることが可能になってきた。

細胞膜に存在する受容体のうち、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、最大のファミリーを形成しており、多様かつ重要な機能を担っている。従来はモノマーで働くと考えられていたが、ダイマーを形成している可能性も報告されており、議論が続いていた。また、機能もよくわかっていなかった。そこで、細胞内蛍光 1 分子観察によって、細胞膜上の GPCR のダイマー形成を詳しく調べることにした。

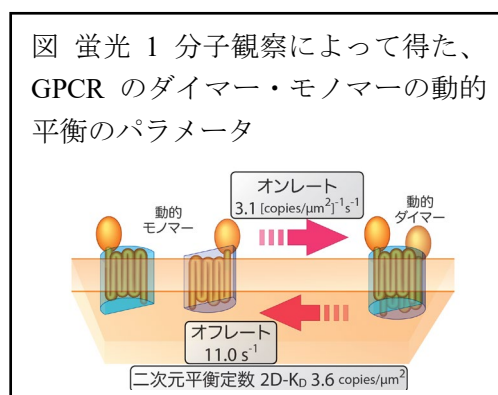
その結果、調べた 3 つの GPCR、フォルミルペプチド受容体 (FPR)、ドーパミン受容体 D2 (D2R)、 $\beta 2$ アドレナリン受容体 ($\beta 2AR$) は、どれも寿命 100 ミリ秒程度の、一時的なダイマーを形成しており、モノマー・ダイマーの動的平衡状態であることが分かった。即ち、動的なダイマー形成は、GPCR に共通して保存された性質であることが示唆されることが分かった。特に、FPR については、ダイマー・モノマーの平衡を膜分子として初めて記述することにも成功した (図 (文献 3, 6))。 $\beta 2AR$ (Kasai et al., bioRxiv, 2020)、D2R (文献 2) については、ダイマー寿命を決定した。

また、リガンド添加など、受容体の活性化によって、ダイマー寿命がやや長くなること、即ち、動的ダイマーがやや安定化することが分かったことから、ダイマー形成がシグナル生成に関連があることもわかってきた。

さらに、蛍光 1 分子観察によって、GPCR 以外の膜タンパク質についても、ダイマー形成や分子の拡散と、機能の関連を明らかにすることもできた (文献 4, 5)。

また、生体分子にとどまらず、新規に合成した高分子を生細胞内で観察することにも成功し、会合体形成を直接捉えることにも成功している (文献 1)。

こうした研究によって、生体内の分子機械が働く仕組みを理解し、「発動分子」の創造に貢献する。



- 1) Muraoka, T., et al. (2020). *Nat. Commun.* 11, 2924.
- 2) Kasai, R.S., et al. (2018). *Cell Biochem. Biophys.* 76, 29-37.
- 3) Kasai, R.S., and Kusumi, A. (2014). *Curr. Opin. Cell Biol.* 27, 78-86.
- 4) Nagata, K.O., et al. (2013). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110, 5034-5039.
- 5) Suzuki, K.G., et al. (2012). *Nat. Chem. Biol.* 8, 774-783.
- 6) Kasai, R.S., et al. (2011). *J. Cell Biol.* 192, 463-480.

PROFILE

笠井倫志(京都大学・ウイルス・再生医科学研究所)

名古屋大学大学院卒。JST・ICORP 研究員、京都大学特定研究員を経て、2011 年より現職。日本生物物理学会会員。生物物理学的手法、特に細胞内・蛍光 1 分子観察法を用いて、細胞内の分子の動態と働きを明らかにする研究を行っている。主な研究対象として、G タンパク質共役型受容体を扱ってきた。