

ノンバイアスクリーニングで

細胞の生物機能を理解し

疾患治療のキーになる知見を提供



難治疾患研究所  
医化学分野  
教授 瀬川 勝盛

せがわ・かつもり  
京都大学医学研究科医化学講座助教、  
大阪大学免疫学フロンティア研究セン  
ター免疫・生化学部門准教授などを経  
て2021年より現職。文部科学大臣表  
彰若手科学者賞、日本生化学会奨励賞、  
大阪大学賞を受賞。

分子構造からのアプローチ——  
遺伝疾患の発見から病態の理解へ

フリッパアーゼの同定に成功した瀬川教授らの研究チームは、さらにフリッパアーゼの分子構造を明確にすることを目標とした。原子レベルの構造を理解することで、よりフリッパアーゼ分子の動作原理の理解を深める狙いがあった。そこで、名古屋大学の藤吉好則教授（現・東京医科歯科大学特別栄誉教授）や阿部一啓准教授らと研究を進めた。その成果として、フリッパアーゼ内の3



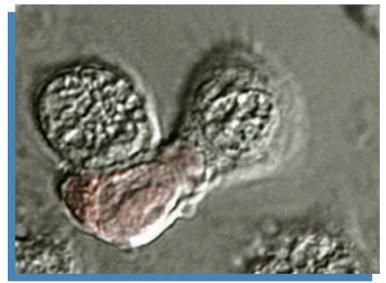
フリッパアーゼの三次構造。構造により重度心身障害患者さんの点変異の意味が明らかになった。

つのアミノ酸が働き、PSが細胞膜から露出するのを防ぐという具体的なメカニズムを解明した。「疾患の治療と構造解析は、一見距離が遠いと感じられるかもしれませんが、私たちはあえて、『構造を正しく理解する』という原点に立ち戻りまして。分子の構造を明確にしておくことで、いざ患者さんが現れたときに、病態の理解に大きなヒントを提供できると考えたからです」

この考えが的中する。瀬川教授らの研究が結実したタイミングで、東北大学小児科、呉繁夫教授と菊池敦生助教からフリッパアーゼに変異を持つ患者さんを確認したとの連絡が入る。まさに瀬川教授らが同定した3つのアミノ酸のうちの1つに変異があることが明らかになったのだ。この変異によってフリッパアーゼの機能に異常が生じ、膜リン脂質の

ホスファチジルセリンを、動かす、  
分子：細胞膜フリッパアーゼを同定

細胞は生命の基本単位であるが、その生物機能については解明されていない部分も多い。どの遺伝子や分子が細胞の重要な機能に参与しているのかを同定できれば、細胞の機能異常が起る理由の特定につながり、疾患の理解に大きく貢献する。細胞の生命機能の解明、特に細胞膜脂質と疾患に関する研究を牽引するのが、難治疾患研究所医化学分野の瀬川勝盛教授である。「私は、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの長田重一教授に師事しました。長田教授は、これまでにインターフェロンやG・CSFなど医学的に重要な分子をたくさん同定されてき



フリッパアーゼをなくしたがん細胞は生きながらマクロファージに食べられてしまう。

た研究者ですが、順遺伝学や生化学の手法を用いたノンバイアスクリーニングの手法を大切にされてきました。研究者の予測をもとに研究を遂行すると、それがバイアスとなって真実にたどり着けない場合が多いからです。一方、ノンバイアスクリーニングは、細胞に教わる。スタンスでランダムに細胞を解析する方法です。非常に手間と時間がかかりますが、私もこの方法を研究の基本に置いています」瀬川教授と長田教授らはノンバイアスクリーニングによって、重要なリン脂質であるホスファチジルセリン(PS)の膜動態を制御する分子：フリッパアーゼの同定に成功した。この分子が存在しないと生きた細胞がPSを露出してしまい、マクロファージに貪食されてしまうなど個体にさまざまな異常が生じてしまう。細胞の遺伝子をランダムに破壊しフリッパアーゼ活性の弱くなった細胞を回収する作業を重ね、全ゲノム中からたった一つの遺伝子を同定したのだ。

組成が大きく変化することで患者さんの神経障害を引き起こされていた。基礎研究と臨床が結びついた瞬間だった。しかし瀬川教授は、「細胞の生命機能の理解には、まだまだ多くの研究が必要」と話す。「例えば、細胞膜にはPS以外にもさまざまな脂質が存在しますが、それらの脂質がどのように恒常性を維持しているかは明らかになっていません」

脂質の動態の異常は、高コレステロール血症をはじめ、神経障害や精神発達遅滞、胆汁うっ滞症、貧血などさまざまな疾患を引き起こす。ノンバイアスクリーニングの手法によって脂質の恒常性を制御する分子を一つずつ同定していくことで、ヒト疾患の病態を理解し、改善方法を提案できる可能性があるという。「東北大学の小児科との連携で遺伝疾患の病態解明につながりました。今後は、本学の各診療科とも連携しながら研究を続行し、臨床現場に役立つ知見を蓄積したいと思います」

