

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		分子組織化構造による細胞シグナル伝達の制御			
研究テーマ (欧文) AZ		Spatial Molecular Organizations Regulate Cellular Signal Transduction			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)カイツカ	名) ヨシヒサ	研究期間 B	20 10 ~ 20 11 年
	漢字 CB	貝塚	芳久	報告年度 YR	20 12 年
	ローマ字 CZ	KAIZUKA	YOSHIHISA	研究機関名	物質・材料研究機構
研究代表者 CD 所属機関・職名		物質・材料研究機構 主任研究員			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>本研究では細胞膜のレセプターがシグナル伝達を開始する機構の一つとしてのレセプターのクラスター・ドメイン化に着目し、アポトーシスを制御する FAS レセプターをモデルとしてその分子メカニズムを解析することを目的とした。研究代表者は免疫レセプターのクラスター・ドメイン化について研究を行ってきたが、多くの免疫細胞ではレセプターがクラスター・ドメイン化し、ドメイン化することでシグナル伝達分子を空間的に制御することが免疫機能に必須であることが明らかにされつつある。そこでこのようなシグナル伝達の空間制御が他の重要なレセプター・シグナル伝達経路でも活用されることがあるのか調べるために、例として FAS レセプターのシグナル伝達を解析することとした。FAS リガンドによる細胞間相互作用における FAS レセプターの活性化とアポトーシスの過程は幅広く解析されている。FAS-FAS リガンドは3分子ずつの対からなる分子複合体を形成するとその生化学的な実験結果が広く知られるが、一方で細胞イメージングでは FAS-FAS リガンドが細胞間領域に大量に集積する様子も観察されていた。そこで本研究では FAS リガンドを平面上の脂質二重膜上にリンクさせたモデル細胞膜と FAS レセプターを発現する細胞との相互作用を観察することで、2つの脂質二重膜の間で起こる分子相互作用の様子を高解像度で顕微鏡観察した。その結果 FAS-FASL はこのモデル細胞-細胞間で、サブミクロン~数ミクロン程度のクラスター・ドメインを形成することを見出した。形状は免疫レセプターのドメインと類似して数10~100程度のレセプターリガンド分子が集積していることがわかった。そしてこの FAS ドメイン形成の後に細胞にアポトーシスが引き起こされること、そしてその間特にドメインの形状に大きな変化がなく、すなわち細胞膜で長期間(~数時間)静的に存在するレセプターのドメインからアポトーシスに関するシグナルが伝達されることが強く示唆された。そこでいかなる空間的なシグナル制御が行われるか、現在解析を続けているところである。</p>					
キーワード FA	シグナル伝達	細胞膜			

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Imaging of Fas-FasL membrane microdomains during apoptosis in a reconstituted cell-cell junction.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Zhang, Kaizuka, Hanagata	雑誌名 <sup>GC</sup>	Biochem Biophys Res Commun					
	ページ <sup>GF</sup>	298-304.	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	422(2)
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

By studying a general mechanism of how cellular signaling is regulated through spatial molecular organizations, I planned to analyze Fas apoptosis signaling. The Fas death receptor interacts with its ligand FasL and induces apoptosis. The Fas-FasL interaction occurs at the cell-cell interface in vivo, since both proteins are expressed in cell membranes. The Fas-FasL interaction and molecular organizations at the cell-cell contact site has only been studied recently, but the information derived from cell-cell interaction studies is still rather limited and not necessarily consistent with the past results obtained by using soluble Fas-stimulatory molecules. Therefore, we develop a novel reconstituted system that mimics the Fas-FasL interaction at cell-cell contact sites for further examination of the physiological Fas-FasL signaling system. By conjugating FasL extracellular domains to planar lipid bilayers, we created a model cell membrane to activate Fas-expressing cells. Using this system, we generated an image of Fas-FasL interactions at the cell-membrane interface at high resolution. We observed that the Fas-FasL interaction between two membranes creates submicron membrane microdomains. Shortly after microdomain formation, the cells exhibit various features of apoptosis. These results suggest that our reconstituted system provides a useful platform to dissect Fas-FasL apoptosis signaling at near physiological conditions.