

(様式 1-1)

提出日：2025 年 5 月 7 日

2024 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：花島慎弥

所属機関名・部局名・職名：鳥取大学・工学部・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。)

脂質化タンパク質 Lyn の N 末端ユニークドメインと内葉脂質の相互作用の解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：北條裕信

(研究室名：蛋白質有機化学研究室)

(5) 研究成果の概要

背景および目的

Src キナーゼ Lyn は脂質修飾を受けて細胞膜とゴルジ体に局在することが知られている。細胞膜ではスフィンゴ糖脂質ドメインの内葉に存在して、病原菌糖鎖の結合に由来する免疫シグナルを受け取り、免疫細胞を活性化する[Nakayama et al. *Sci. Rep.* 12, 5181 (2022)]。Lyn は、N 末端側のユニークドメインと呼ばれる領域に存在する二本の脂質鎖と塩基性アミノ酸が豊富に含まれる領域で、細胞膜の内葉に局在する脂質と相互作用する。Lyn は N 末端の N-ミリスチル鎖に加えて隣の Cys 側鎖に可逆的に付加される S-パルミトイル鎖が脂質膜のアンカーとして脂質膜親和性を調節することが知られているが、スフィンゴ糖脂質ドメインの内葉近傍に Lyn が優先的に分配する機構はよくわかっていない。われわれは、特に膜厚や膜のオーダー、脂質頭部基の極性など脂質分子と脂質膜の物理化学的特性の観点から、Lyn の N 末端領域がスフィンゴ糖脂質ドメインの裏側に優先的に分配されるか、脂質膜モデル系を構築して検証する。固体 NMR や蛍光測定など、時間、空間分解能の異なる測定を用いて得られたデータを詳しく解析することで、Lyn の脂質膜上のドメインへの分配制御機構の解明を目指す。

方法と結果

北條研究室にてペプチド合成法をおこなった。Fmoc 固相合成法を用い Lyn の N 末端から 20 残基ほどを迅速に伸長した。続いて、フリーの N 末端にミリスチン酸をアミド結合にて導入したのち樹脂から切り出し、HPLC で精製することで目的の脂質化ペプチドの一つを合成した。さらにチオエステル交換反応により、S-パルミチン酸の導入をおこなった。現在は S-パルミトイル化されたペプチドの HPLC での精製条件の検討をおこなっている。