

(様式 1-1)

提出日：2026 年 4 月 24 日

2025 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：竹田哲也

所属機関名・部局名・職名：法政大学・生命科学部生命機能学科・准教授

(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。）

クライオ電子顕微鏡解析で紐解くダイナミンおよび BAR ドメイン蛋白質の膜リモデリング機構とその破綻に起因する難治性疾患の発症機序

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

加藤貴之（研究室名：電子線構造生物学研究室）

(5) 研究成果の概要

背景および目的

エンドサイトーシスは細胞膜が大きく変形する過程であり、神経伝達やシグナル伝達などに必須である。この過程では、「膜を切る」ダイナミンと「膜を曲げる」BAR ドメイン蛋白質による協調的な膜リモデリングが不可欠だが、その作動原理は未解明である。さらに、これら分子の変異は難治性神経筋疾患の発症に関与するものの、疾患型変異が膜リモデリング機能に及ぼす影響も明らかになっていない。

本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的アプローチにより、ダイナミンおよび BAR ドメイン蛋白質による膜リモデリングの作動原理と、その破綻に起因する難治性疾患の発症機序をナノスケールで解明することを目指す。具体的には、これら分子の単体・リング状複合体・リポソーム複合体の高分解能構造解析と、膜リモデリング過程におけるコンフォメーション変化の解析を行うとともに、先天性ミオパチーやてんかん等に関連する疾患型変異が構造と機能に与える影響を明らかにする。

方法と結果

本研究では、CNM 変異型 BIN1 およびダイナミン 2 のクライオ電子顕微鏡解析に向け、*in vitro* 再構成系および筋芽細胞を用いた解析を並行して進めてきた。これまでに、T 管様構造の再構成系を確立してダイナミン 2 の膜リモデリング機能を定量的に評価し、CNM 変異型ダイナミン 2 における GTP アーゼ活性の亢進や、NCNP 筋レポジトリ由来の新規 DNM2 病因性バリエントを同定した (Fujise et al., JBC 2021 ; Hum Mutat 2021 ; IJMS 2022 ; 竹田, 医学のあゆみ 2022 ; Takeda, Mol. Ther. 2025)。

今年度は、T 管様構造のメカニカルストレス耐性にダイナミン 2 が必須であること、および SH3 ドメイン部分欠失型 CNM 変異 BIN1 が *in vitro*・細胞内の双方で異常凝集した T 管様構造を形成することを見出した（論文準備中）。並行して、正常型および CNM 変異型 BIN1 のクライオ電顕サンプル調製を完了し、現在構造解析を進めている。