

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

名古屋市立大学
順天堂大学

神経細胞膜の脂質分布変化が神経情報伝達を制御する新規機構の発見

～多様な神経疾患への新たな治療戦略の開発につながる可能性を開拓～

iScience、2026年6月30日(日本時間7月1日)

研究成果の概要

名古屋市立大学薬学研究科の服部光治教授、名古屋市立大学医学研究科の大石久史教授、東京大学薬学系研究科の青木淳賢教授、順天堂大学大学院医学研究科細胞・分子薬理学の櫻井隆教授らの研究グループは、神経細胞膜の脂質分布が神経細胞の活動を調節する新規機構を発見しました。本研究成果は Cell Press が発行する雑誌 iScience に2026年6月30日(日本時間7月1日)に公開されました。

【研究のポイント】

- ・細胞膜の脂質配置を制御するタンパク質「フリッパーゼ^{注1} (ATP8A1 および ATP8A2)」が、神経細胞の活動を抑える GABA_A 受容体^{注2} の膜上量を調節する。
- ・ATP8A1 と ATP8A2 は細胞内局在が異なり、別の仕組みで GABA_A 受容体の膜上量を調節する。
- ・ATP8A2 は GABA_A 受容体近傍に、その細胞内取込みを促す Dynamin^{注3} の集積を促進する。

【背景】

細胞膜は多様な脂質分子が向き合った二重層構造で構成されます。この二重層間でそれぞれの脂質は不均一に分布しており、このことがさまざまな細胞機能(細胞内分子の輸送、特定の情報伝達の場の形成など)を支えています。この脂質の非対称分布を制御しているタンパク質がフリッパーゼであり、神経細胞では ATP8A1 と ATP8A2 の2種類が主に発現しています。これらの酵素が認知機能や運動調節機能をはじめとする神経機能に重要であることは示唆されていましたが、その詳細なメカニズムや、ATP8A1 と ATP8A2 の機能分担については不明でした。

【研究の成果】

今回の研究では、ATP8A1 および ATP8A2 を発現しない遺伝子改変マウス(野生型、ATP8A1 欠損、ATP8A2 欠損、ATP8A1/ATP8A2 二重欠損の4系統)を用いることで、これらのフリッパーゼが個体の生育や神経細胞の機能に与える影響を調査しました。個体レベルでの観察結果では、ATP8A1/ATP8A2 二重欠損マウスは、単独欠損マウスよりも重度の運動障害と生育不良を呈しました。したがって、ATP8A1 と ATP8A2 の一部の機能は重複することが強く示唆されました。

またマウス由来の培養神経細胞を対象とした実験から、ATP8A1 と ATP8A2 の主要な神経細胞内局在が異なること、神経細胞表面に発現している（伝達情報を受容できる）GABA_A 受容体の量が、各フリッパーゼの単独欠損により約 1.5 倍に上昇することを発見しました。この際に、神経細胞の活動を亢進する神経伝達情報受容体の膜上発現量には変化が確認されなかったため、フリッパーゼの欠損は特定の神経細胞の活動を低下させることとなります。

この変化をもたらした分子機構を明らかにするために、GABA_A 受容体の挙動解析を実施しました。その結果、ATP8A1 を欠損しても GABA_A 受容体は細胞表面から細胞内へと正常に取り込まれるが、ATP8A2 を欠損すると細胞内への取込み量が野生型よりも低下することが判明しました。このことは、ATP8A2 のみか細胞表面 GABA_A 受容体の細胞内取込みを促進していることを意味します。さらに、ATP8A2 の輸送脂質に Dynamin が結合することと、ATP8A2 欠損細胞では GABA_A 受容体近傍での Dynamin 存在率が低下することが確認できました。したがって、ATP8A2 による GABA_A 受容体の局在制御には、Dynamin と特定脂質の相互作用を介した細胞内取り込みが関与することが強く示唆されました。

以上の知見から、脳内の主要なフリッパーゼである ATP8A1 と ATP8A2 が、それぞれ異なるメカニズムで神経細胞の活動性を調節する GABA_A 受容体の膜上量を制御し、脳全体の興奮バランスに寄与していることが明らかになりました【図 1】。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

ATP8A2 の機能異常は「CAMRQ^{注4}」と呼ばれる、重度の運動障害や知的障害を伴うヒト疾患の原因であることが知られています。本研究が初めて明らかにした「フリッパーゼの欠損が、直接的に神経細胞の活動変化をもたらす」という知見は、この疾患の新たな病態発症機構を示唆するものです。またこの知見は、脂質分布を標的とすることで神経細胞の活動を調節できる可能性を示しており、多様な神経疾患への新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

注 1. フリッパーゼ

ATP（エネルギー）を消費して、細胞膜を構成する特定のリン脂質を膜の外葉から内葉へと移動させるタンパク質。膜の表裏で脂質の成分が異なる「脂質非対称性」を作り出し、維持する役割を担う。

注 2. GABA_A 受容体

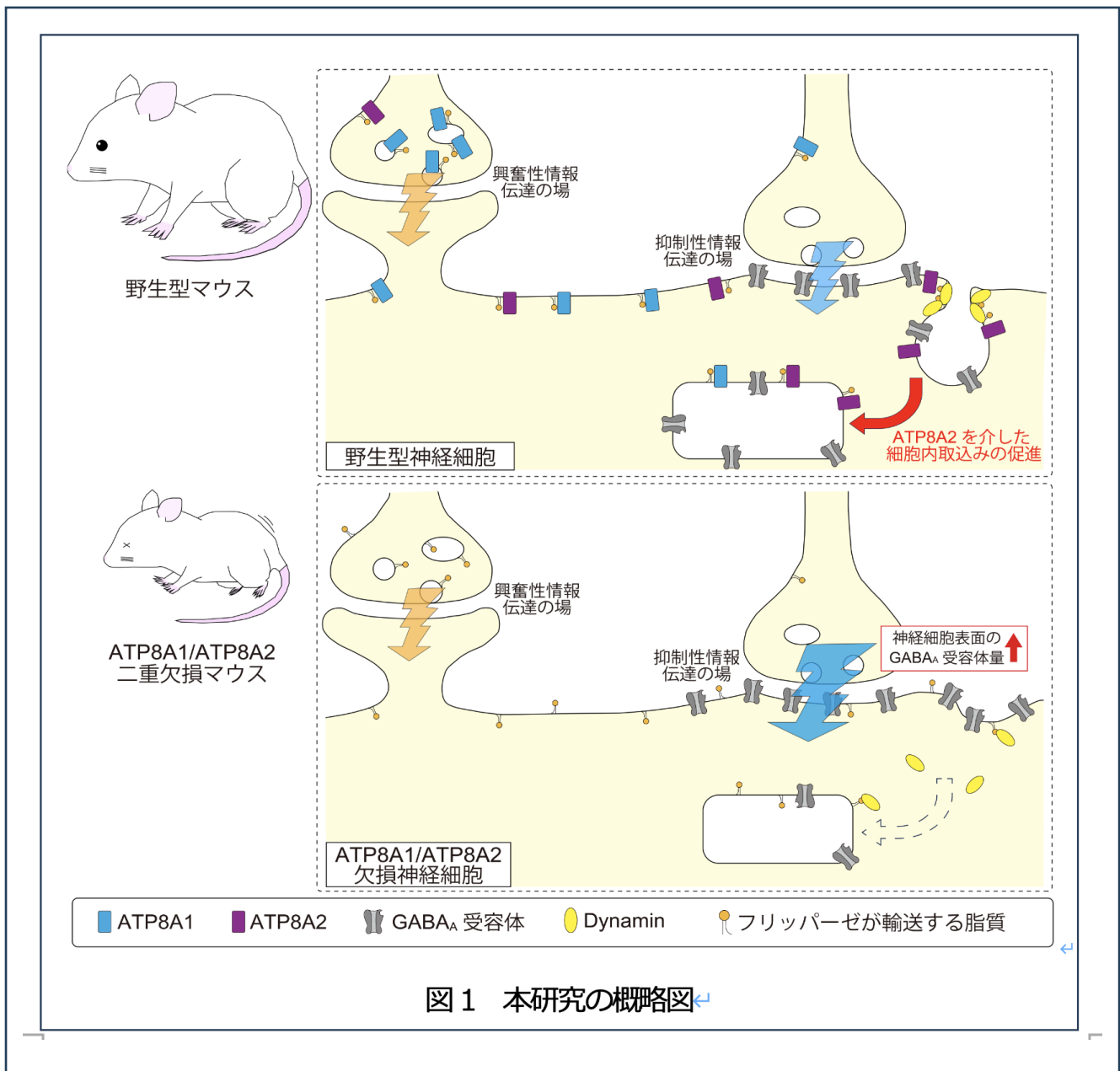
脳内の主要な抑制性神経伝達物質である GABA を感知する膜タンパク質。神経細胞の活動を抑制する「ブレーキ」として働く。

注 3. Dynamin

細胞膜に存在するタンパク質などを細胞内へ取り込む際に、細胞膜の一部を引きちぎる「はさみ」のような役割を果たすタンパク質。

注 4. CAMRQ

重度の運動障害、知的障害、小脳萎縮などを特徴とするヒト神経疾患の総称。



【研究助成】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP25KJ2026 川瀬宗之、JP25KJ2021 徳永柊、JP20H03384・JP23K27324・JP26K02171 服部光治、21H02815・24K02355 櫻井隆）、科学技術振興機構（JST）次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING、JPMJSP2130）、名古屋市立大学 卓越研究グループ支援事業（2401101）、公益財団法人テルモ生命科学振興財団（服部光治）、文部科学省（MEXT）先端研究基盤共用促進事業（コアファシリティ構築支援プログラム、JPMXS044-500025）の支援を受けて行われました。

【論文タイトル】

Phospholipid flippases ATP8A1 and ATP8A2 regulate GABA_A receptor trafficking through distinct mechanisms in hippocampal neurons

(リン脂質フリッパーゼ ATP8A1 と ATP8A2 は、海馬神経細胞において異なるメカニズムを介して GABA_A 受容体輸送を制御する)

【著者】

川瀬宗之¹、徳永柁¹、梅村悠太¹、Hossam H. Shawki²、近江純平³、星合彩那¹、大嶋智葉¹、中島鼓美¹、河野孝夫¹、櫻井隆⁴、青木淳賢³、大石久史²、服部光治^{1*}

所属

¹名古屋市立大学大学院 薬学研究科 ²名古屋市立大学大学院 医学研究科

³東京大学大学院 薬学系研究科 ⁴順天堂大学大学院 医学研究科細胞・分子薬理学

(*Corresponding author)

【掲載学術誌】

学術誌名 : iScience

DOI 番号 : 10.1016/j.isci.2026.116626

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授 服部 光治

名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

順天堂大学 大学院医学研究科細胞・分子薬理学 主任教授 櫻井 隆

東京都文京区本郷 2-1-1

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 総務部広報課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8328 FAX : 052-853-0551

E-mail : ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

TEL : 03-5802-1006

E-mail : pr@juntendo.ac.jp