



慶應義塾大学



岐阜大学
GIFU UNIVERSITY



国立研究開発法人
国立がん研究センター

2026 年 10 月 13 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
岐阜大学
国立がん研究センター

がん関連タンパク質「AKT」が細胞膜に結合・安定化する 新たな仕組みを解明 —脂質認識 PH ドメインとキナーゼドメインの協働を 分子シミュレーションと 1 分子観察で実証—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の中垣友希（研究当時）、同大学理工学部の山本詠士准教授、岐阜大学糖鎖生命コア研究所の森俊貴研究員（国立がん研究センター研究所 先端バイオイメージング研究分野 外来研究員）、鈴木健一教授（国立がん研究センター研究所 先端バイオイメージング研究分野長 兼任）らの研究グループは、細胞の増殖や生存を制御する重要なシグナル伝達タンパク質 AKT（※1）が、細胞膜に結合して安定化される分子メカニズムを明らかにしました。

AKT は、脂質を認識する PH ドメインと、酵素活性を担うキナーゼドメイン（KD）を持つ 2 つの機能部位を持つタンパク質（多ドメインタンパク質）です。従来、AKT が細胞膜へ結合するのは、主に PH ドメインが膜脂質 PIP₃（※2）を認識することで起こると考えられてきましたが、AKT が膜上でどのような姿勢を取り、KD が膜結合にどう関わっているかは十分に解明されていませんでした。

本研究では、分子動力学シミュレーション（※3）と生細胞 1 分子蛍光イメージング（※4）を組み合わせた結果、AKT が膜上でいくつかの結合状態を取ること、さらに PH ドメインだけでなく KD にも PIP₃ と相互作用する正電荷の膜接触面が存在することを見出しました。主要な膜結合状態では、PH ドメインが複数の PIP₃ を認識すると同時に KD も膜に接触し、AKT の活性化に必要なリン酸化部位が外側に露出した配置を取ることがわかりました。また、細胞内では PH ドメインが AKT を膜へ捕捉する中心的な役割を担う一方、KD は膜への結合を制御し、結合後は AKT が長く膜上に留まる状態を安定化させていることが示されました。

これらの結果は、AKT の膜結合が単一の脂質結合部位だけで決まるのではなく、PH ドメインと KD の協働によって制御されることを示しています。AKT はがんをはじめとする多くの疾患に関与する重要な創薬標的であり、本成果は AKT シグナルの時間や空間の制御メカニズムを理解するための新たな分子基盤となることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 9 月 29 日に米国化学会誌「*Journal of the American Chemical Society (JACS)*」に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- 全長 AKT 分子が PIP₃ を含む膜上で少なくとも 4 種類の結合状態を取ること分子動力学シミュレーションで明らかにしました。
- 従来知られていた PH ドメインの PIP₃ 結合に加え、キナーゼドメイン（KD）の R367, R370 を含

む正の電荷を帯びた領域も膜脂質と相互作用していることを見出しました。

- 生細胞 1 分子イメージングにより、PH ドメインが AKT を膜へ引き寄せる役割を主に担う一方で、KD が膜結合を調節し、膜捕捉後は長時間の滞在を安定化させる役割を分担していることを実験的に明らかにしました。
- 膜上で利用可能な PIP₃ が少ない条件では KD と PIP₃ の接触が減少し、AKT の膜上での向きも変化することから、局所的な PIP₃ 量が AKT の膜上での結合状態をコントロールしている可能性を示しました。

2. 研究背景

細胞は、外部から受け取った信号を内部へ伝えるために、多数のタンパク質からなるシグナル伝達ネットワークを利用しています。その中心的な経路の一つが PI3K/AKT シグナル伝達経路です。AKT は細胞の増殖、代謝、分化、タンパク質合成などを広く制御するセリン/スレオニンキナーゼであり、AKT を含む PI3K/AKT シグナル経路の異常な活性化が、多くのがんや組織過成長疾患の原因として知られています。

AKT の活性化は、細胞膜に PIP₃ というリン脂質が産生されることから始まります。まず、AKT の N 末端にある PH ドメインが PIP₃ を認識して AKT を細胞膜へ引き寄せ、続いて Thr308 と Ser473 という特定の部位がそれぞれ PDK1 と mTORC2 によってリン酸化されることで AKT が活性化されます。したがって、AKT がいつ、どのような姿勢で細胞膜に結合し、「どの程度その場にとどまるか」は、シグナル伝達の強さや時間を左右する重要な過程です。

これまでの研究では、AKT の PH ドメイン単体と PIP₃ との相互作用が詳しく調べられてきました。しかし実際の AKT は PH ドメインだけでなく、酵素としての触媒反応を担う大きな KD を持つ多ドメインタンパク質です。そのため、全長 AKT が膜上でどのような状態を取るか、PH ドメインと KD がどのように協働して膜への結合や滞在をコントロールするかは、分子レベルでは十分に解明されていませんでした。

3. 研究内容・成果

本研究では、まず分子動力学シミュレーションを用いて、全長 AKT が PIP₃ を含む細胞膜上でどのような状態を取るのかを解析しました。その結果、従来 PIP₃ との結合を担うと考えられてきた PH ドメインだけでなく、KD も膜との相互作用に関与している可能性を見出しました。さらに、シミュレーションから予測された KD の膜結合について、生細胞における 1 分子観察によって検証しました。

(1) AKT は膜上で複数の結合状態をとり、KD も PIP₃ と相互作用する

PIP₃ を含む脂質膜と全長 AKT の分子シミュレーションを行ったところ、AKT は膜上で主に 4 種類の結合状態を取ることが分かりました。主要な状態では、PIP₃ を認識する PH ドメインだけでなく、KD も膜側に配置されていました（図 1）。さらに、AKT の各アミノ酸と PIP₃ との相互作用を詳しく解析したところ、PH ドメインでは従来知られていた結合部位に加え、別の部位にも PIP₃ が結合していることが判明しました。また、KD に存在する正の電荷を帯びたアミノ酸 R367 と R370 の周辺も PIP₃ と繰り返し接触していました。このことから、PH ドメインだけでなく KD も膜との相互作用に関与し、全長 AKT の膜上での状態を安定化している可能性が示されました。

(2) PIP₃ 量によって AKT の膜上での状態が変化する

次に、細胞膜中で AKT が利用できる PIP₃ 量が変化した場合を調べるため、膜中の PIP₃ を減らした条件でシミュレーションを行いました。PIP₃ が少ない条件では、PIP₃ との相互作用は主に PH ドメイ

ンに集中し、KD と PIP₃ との接触は大きく減少しました。それに伴い、PIP₃ が多い条件で見られた KD の特徴的な膜上での向きも曖昧になりました。この結果から、PIP₃ は単に AKT を膜へ結合させるだけでなく、その量に応じて AKT が膜上でとる状態を変化させる可能性が示されました。

(3) KD は AKT の膜結合と長時間の膜滞在を安定化する

シミュレーションから予測された KD と膜の相互作用を生細胞で検証するため、AKT の 1 分子毎の膜上での動きを蛍光顕微鏡によって観察しました。その結果、KD の R367 と R370 を変異させると、全長 AKT の膜への局在が低下しました。また、KD 単体でも弱い膜結合が観察されましたが、R367 と R370 を変異させると、この膜結合はほとんど見られなくなりました。これにより、シミュレーションで予測された KD の領域が、実際の細胞内でも膜結合に寄与していることが示されました。

さらに、1 分子ごとに膜に新たに結合する頻度と滞在時間を解析したところ、PH ドメイン単体では全長 AKT より膜への結合頻度が高い一方、長時間滞在成分の滞在時間は短くなりました。これらの結果から、KD には細胞質では PH ドメインを介した膜結合を抑制する一方、PH ドメインによって膜に捕捉された後は、膜との相互作用によって AKT の膜滞在を安定化させるという、二重の役割を持つことが示されました。

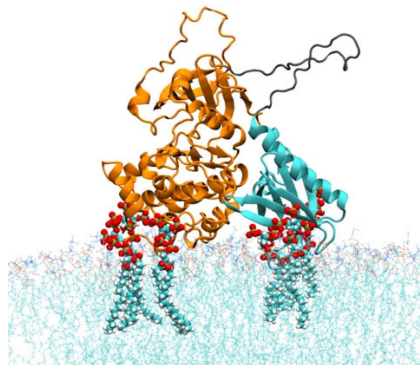


図 1：AKT が脂質膜に結合した状態の分子動力学シミュレーション
PH ドメイン（水色）と KD（橙色）が脂質膜中の PIP₃ と相互作用。

4. 今後の展開

本研究により、AKT の膜結合は「PH ドメインが PIP₃ に結合する」という単純な仕組みではなく、PH ドメインによる PIP₃ 認識と KD による膜接触が協働して安定化されることが示されました。さらに、膜上の PIP₃ 量によって AKT が選択する結合状態が変化することから、細胞膜の脂質組成や PIP₃ の局所的な偏りが、AKT シグナルの強さや持続時間を調節する可能性があります。

AKT の異常活性化は、がんをはじめとする多くの疾患と関連しており、多数の疾患関連変異が報告されています。今回、膜との相互作用に関与することが示された R370 についても、がん関連変異 R370C が知られています。今後、こうした疾患関連変異が AKT の膜上での結合状態や滞在時間にどのような影響を与えるのかを明らかにすることで、がんなどで見られる AKT の異常活性化の働きの解明や、新たな創薬開発につながることを期待されます。

また、本研究で用いた「計算・1 分子観察の統合的アプローチ」は、AKT 以外のさまざまな多ドメイン型膜結合タンパク質にも応用可能です。脂質を認識するドメインと触媒ドメインが協働して膜上

での状態を切り替える仕組みが、細胞内シグナル伝達に共通する原理であるかを明らかにすることが今後の課題です。

<原論文情報>

雑誌名 : *Journal of the American Chemical Society* (JACS)

論文タイトル : Cooperative Membrane Recognition by Lipid-Sensing and Kinase Domains Shapes Membrane-Bound States of AKT

著者 : Yuki Nakagaki, Toshiki Mori, Kenichi G. N. Suzuki*, Eiji Yamamoto* (*責任著者)

DOI : <https://doi.org/10.1021/jacs.6c13162>

<用語説明>

- ※1 AKT: 細胞の増殖, 代謝, 分化, タンパク質合成などを制御するセリン/スレオニンキナーゼで, PI3K/AKT シグナル伝達経路の中心的なタンパク質. 主に, 細胞膜中の PIP₃ を認識して膜に結合する PH ドメインと, 酵素活性を担うキナーゼドメイン (KD) などから構成される.
- ※2 PIP₃: ホスファチジルイノシトール (3,4,5) 三リン酸 [PI(3,4,5)P₃]. 細胞膜に少量存在する情報伝達脂質. 細胞の外からの増殖因子刺激などに応答して PI3K によって産生され, AKT などのタンパク質を膜へ呼び込む.
- ※3 分子動力学シミュレーション: 粒子の動きをコンピュータ上で再現する手法. 古典力学におけるニュートンの運動方程式を数値的に解くことで, 時々刻々の粒子の動きを知ることができる.
- ※4 1 分子蛍光イメージング: 蛍光標識した分子を 1 分子ずつ可視化し, 生きた細胞の中で分子が細胞膜に結合する頻度や, 膜上での移動, 滞在時間などを測定する手法.

<研究支援>

本研究は, 日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (JP22K06171, JP24K01974, JP24K21944), 科学技術振興機構 (JST) CREST (JPMJCR24B3), 日本医療研究開発機構 (AMED) (24tk0124003h0002, 24ym0126134h0001), 国立がん研究センター研究開発費 (2023-A-03), 武田科学振興財団の支援を受けて実施されました.

※ご取材の際には, 事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます.

※本リリースは文部科学記者会, 科学記者会, 各社科学部等に送信させていただいております.

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 システムデザイン工学科 准教授

山本 詠士 (やまもと えいじ)

TEL : 045-563-1151 E-mail : eiji.yamamoto@sd.keio.ac.jp

岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 教授

(兼 国立がん研究センター 研究所 先端バイオイメージング研究分野 分野長)

鈴木 健一 (すずき けんいち)

TEL : 058-293-3330 E-mail : suzuki.kenichi.b7@f.gifu-u.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 TEL : 03-5427-1541, FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

岐阜大学 総務部広報課広報グループ

TEL : 058-293-3377

E-mail : kohositu@t.gifu-u.ac.jp

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

TEL:03-3542-2511 (代表)

E-mail: ncc-admin@ncc.go.jp