



令和6年5月1日

各報道機関文教担当記者 様

Afamin/Wnt3a 複合体の姿と動きの観察に成功 —疎水性ポケットの重要性を明らかに—

金沢大学大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻博士後期課程の市田光、水野皓介（現・大阪大学蛋白質研究所 博士研究員）、ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の古寺哲幸教授、ホルガー・フレクシング特任准教授、大阪大学蛋白質研究所の戸田聡准教授の共同研究グループは、血清タンパク質である Afamin が、脂質修飾シグナル分子の Wnt3a を安定化して運ぶ際の姿と動きの観察に成功しました。さらに、この二つの分子が正しく結合するためには、Afamin が持つ、Wnt3a の脂質を収容するための疎水性のポケットが必須であることを明らかにしました。

Wnt タンパク質は、体や臓器の形づくりから、それらを健康に保つための過程で欠かせない大切な分子です。しかし、水に溶けにくい性質（疎水性）を持つため、生体内では他の分子と協力しながら、水に溶けやすくなることで、安定して目的の細胞に運搬されます。本研究では、Wnt3a が別のタンパク質に助けられながら安定して運ばれる仕組みの一端が示されました。

本研究で得られた知見は、Wnt3a が関わる生命現象の仕組みの理解を深めるとともに、将来的には生体外での組織構築技術や再生医療分野への展開が期待されます。

本研究成果は、2026年4月15日（現地時間）に米国化学会機関誌『Nano Letters』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

Wnt タンパク質は、形態形成や幹細胞維持などに重要な役割を果たす細胞間シグナル分子です。Wnt タンパク質は脂質分子による修飾を受けることで疎水性が高まり、水中において単独では安定に存在しにくいことが知られています。そのため、生体内の液性環境において、Wnt タンパク質がどのように安定化され、輸送されているのかについては十分に解明されておらず、重要な研究課題となっていました。

Afamin は血清中に存在する糖タンパク質で、脂溶性分子を運ぶキャリアタンパク質として知られています。これまでに、Afamin が Wnt3a と複合体を形成し、その生理活性を保ったまま可溶化することが報告されていましたが、実際に両者がどのような立体配置を取り、どのように動いているのかは分かっていませんでした。特に、Afamin の中央部に存在する水に溶けにくい疎水性分子を受け止める場所（疎水性ポケット、※1）が、Wnt3a の安定化や輸送にどう関わるかは未解明でした。

【研究成果の概要】

研究グループはまず、高速原子間力顕微鏡（高速 AFM、※2）を用いて、Afamin 単独分子の挙動を観察しました。その結果、Afamin が大小 2 つの球状ドメインの間でヒンジのように開閉する動きを示すことを明らかにしました（図 1）。さらに、分子モデリングにより、この柔軟な運動が Afamin 中央部の構造に由来することを示しました（図 2）。

次に、Afamin と Wnt3a の複合体（Afamin/Wnt3a）を高速 AFM で観察したところ、これまで直接見ることが難しかった Afamin/Wnt3a 複合体の 1 分子の姿を捉えることに世界で初めて成功しました。観察の結果、この複合体は単一の静的な構造ではなく、Wnt3a が中央付近に位置する対称型構造と、片側に偏って位置する非対称型構造の 2 種類の構造をとり、それらが相互に移り変わることを見出しました。また、Wnt3a が結合すると、Afamin 分子のゆらぎは、Afamin 単独のときよりも小さくなり、構造の柔軟性が抑えられることも分かりました（図 3）。

さらに、細胞膜上で Afamin と Wnt3a の結合を観察したところ、Afamin の疎水性ポケットにわずかに変異を入れるだけで Wnt3a との結合が阻害されることが明らかになりました。この結果から、Wnt3a との結合には、疎水性ポケットの全体構造が重要であることが示唆されました（図 4）。

本研究では、金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の特長の一つであるユニークな顕微鏡技術による分子動態の直接観察を中核として、溶液中で動くタンパク質複合体の形状変化を捉えました。加えて、その顕微鏡画像からタンパク質の三次元原子構造モデルを推定する計算科学的解析を組み合わせることで、観察像に対応する立体構造の理解を深めました。さらに、細胞工学的手法を用いた細胞環境下での結合評価法を組み合わせることで、脂質修飾タンパク質の輸送機構に新たな構造的知見を与えました。

【今後の展開】

本研究により、Afamin が Wnt3a を単に保持するだけでなく、動的に構造を変化させながら輸送するキャリアとして機能している可能性が示されました。今後は、Afamin から Wnt 受容体や他の結合因子へ Wnt3a が受け渡される過程を直接観察することで、細胞外における Wnt 輸送機構の分子メカニズムの解明が期待されます。

本研究は、文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、日本学術振興会科学研究費助成事業 (JSPS KAKENHI Grant Number JP24H00402)、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業さきがけ (JPMJPR23J2)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2135)、金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム (WISE Program)、吉田育英会、ANRI フェローシップの支援を受けて実施されました。

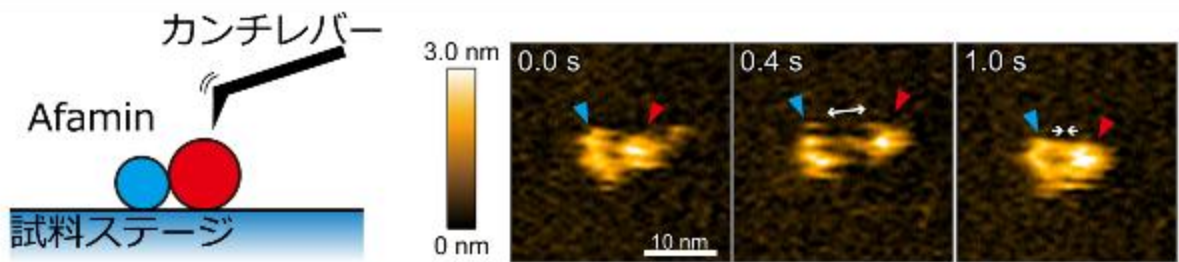


図 1：高速 AFM 観察の模式図（左）と Afamin の連続した高速 AFM 画像（右）。Afamin は大きい部位（赤色）と小さい部位（水色）からなり、柔軟に伸縮する様子が観察された。

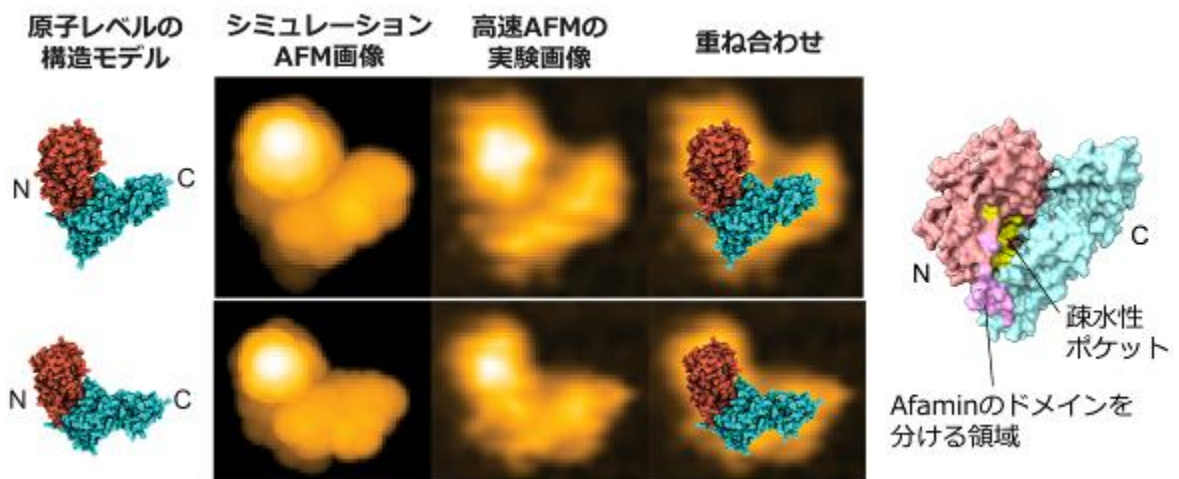


図 2：タンパク質の三次元原子構造モデルを推定する計算科学的手法による高速 AFM 画像の解析（左）とその解析結果によって色分けされた Afamin の構造（右）。ピンクで示した領域は特定の構造を持たない領域でこの領域の中心で N 末端側ドメインと C 末端側ドメインを区別できることを明らかにした。また黄色で示した疎水性ポケットは Afamin のほぼ中央に位置している。

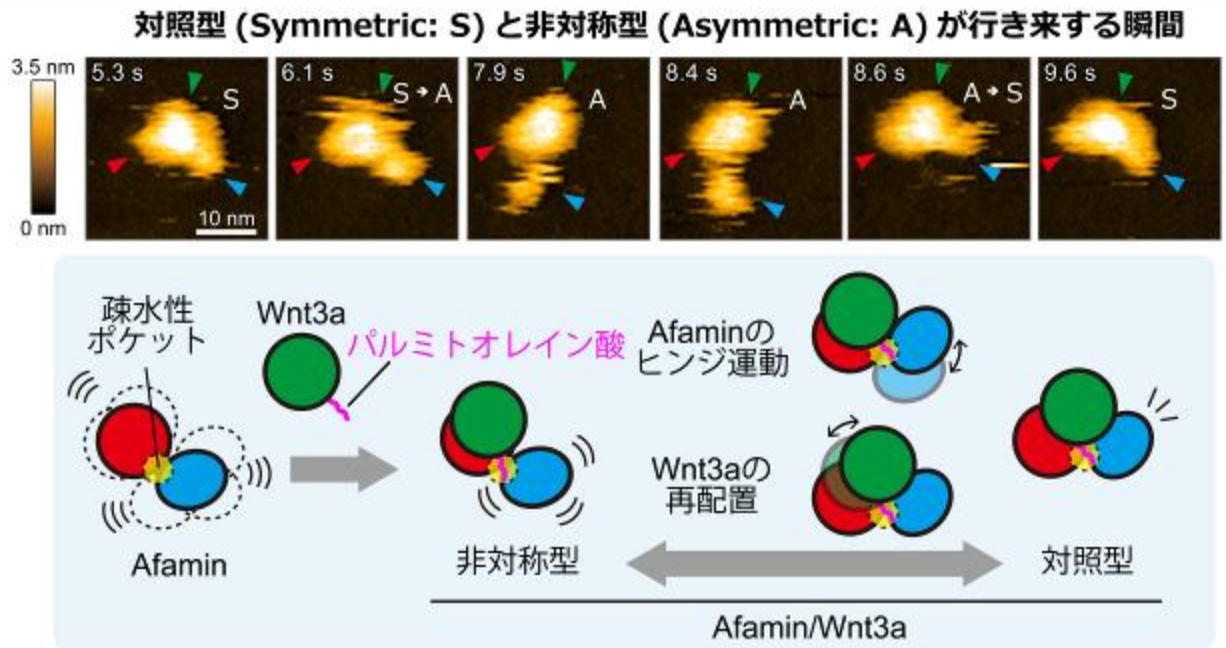


図 3 : Afamin/Wnt3a の連続した高速 AFM 画像 (上) とその運動のモデル (下)。

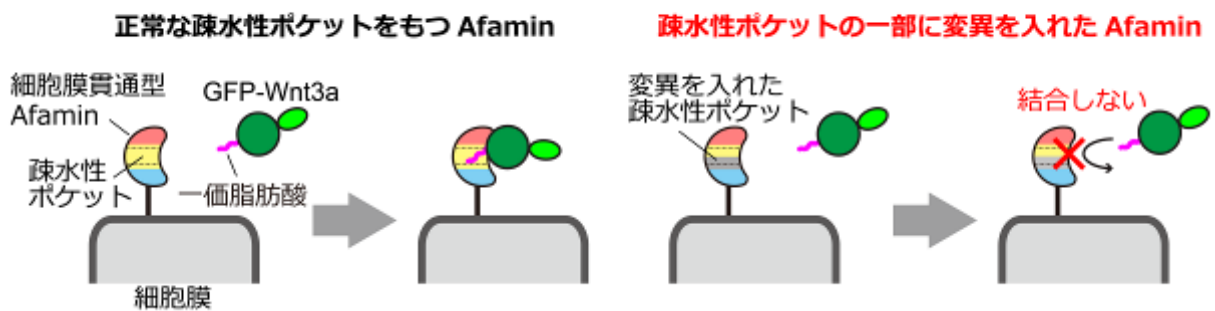


図 4 : 細胞表面に固定した Afamin 変異体を用いた結合実験の概略図。

正常な疎水性ポケットをもつ Afamin には Wnt3a が結合するが (左)、一部に変異が入ると Wnt3a と結合しなくなる (右)。

【掲載論文】

雑誌名 : *Nano Letters*

論文名 : Structural Dynamics of the Afamin/Wnt3a Complex Mediated by the Afamin Hydrophobic Pocket

(Afamin の疎水性ポケットを介した Afamin/Wnt3a 複合体の構造動態)

著者名 : Hikaru Ichida, Kosuke Mizuno, Romain Amyot, Kenichi Umeda, Satoshi Toda, Holger Flechsig, Noriyuki Kodera

(市田光、水野皓介、Romain Amyot、梅田健一、戸田聡、Holger Flechsig、古寺哲幸)

掲載日時 : 2026 年 4 月 15 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1021/acs.nanolett.5c05561

URL : <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5c05561>

【用語解説】

※1 疎水性ポケット

水に溶けにくい性質を持つ分子を受け入れやすい構造部分。本研究では Afamin 内部に存在していて、Wnt3a の脂質部分を保持するうえで重要な役割を担うことが示された。

※2 高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM)

液中でタンパク質などの生体分子の形や動きを動画として観察できるユニークな顕微鏡技術。約 0.1 秒の時間分解能 (10 画像/秒) で、分子の動きをリアルタイムに捉えることができる。空間分解能は水平方向 (XY) で約 1 nm、高さ方向 (Z) で約 0.1 nm であり、タンパク質のドメイン構造を識別できる程度の精度を備えている。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所 教授

古寺 哲幸 (こでら のりゆき)

TEL : 076-264-5662

E-mail : nkoder@staff.kanazawa-u.ac.jp

大阪大学蛋白質研究所 准教授

戸田 聡 (とだ さとし)

TEL : 06-6879-8637

E-mail : satoshi.toda@protein.osaka-u.ac.jp

■ 広報に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所 特任准教授

後藤 益生 (ごとう ますお)

E-mail : mgoto13@staff.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

牧 由佳 (まき ゆか)

TEL : 076-234-4556

E-mail : nanolssi-press@ml.kanazawa-u.ac.jp

大阪大学蛋白質研究所 研究戦略推進室

TEL : 06-6879-8592

E-mail : uraoffice@protein.osaka-u.ac.jp