

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2007～2011
 課題番号：19058005
 研究課題名（和文）酵母ミトコンドリア・小胞体タンパク質の機能発現・秩序維持システムの解明
 研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms of organization and maintenance of protein systems in mitochondria and the ER in yeast
 研究代表者
 遠藤 斗志也（Toshiya Endo）
 名古屋大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号：70152014

研究分野：生物系

科研費の分科・細目：なし

キーワード：ミトコンドリア，酵母，トランスロケータ，小胞体，膜透過，品質管理

1. 研究計画の概要

細胞内のタンパク質は、生体膜で仕切られた区画（オルガネラ）に集合して半自律的システムをつくり、複雑な細胞機能を分散管理している。細胞にはこうしたタンパク質群の移動や集合を実現する機能発現システムと、その機能を監視し正常に維持する秩序維持システムが存在する。本研究では、タンパク質の機能発現システムとしてミトコンドリアのタンパク質配送システムを、秩序維持システムとして小胞体の異常タンパク質処理システムをとりあげ、その全体像と作動機構を解明することをめざした。酵母ミトコンドリアのタンパク質の配送に関して、トランスロケータの機能を解析し、構造決定もめざした。酵母・植物小胞体の異常タンパク質処理について、BiPやPDIの役割を解明した。

2. 研究の進捗状況

(1)ミトコンドリア膜間部でジスルフィド結合を導入するTim40の結晶構造の決定

Tim40コアドメインの構造をX線で決定した。Tim40上の基質結合部位として同定した疎水性領域の疎水性アミノ酸の重要性とパートナーのErv1の役割をアミノ酸置換で証明した。

(2)βバレル膜タンパク質の外膜への組込みにおけるMdm10の役割の解明

Tom40などβバレル膜タンパク質のアセンブリーを担うTOB複合体のサブユニットMdm10は、他のサブユニットとのアセンブリーが出来るまでTom40をTOB複合体に留める働きがあるものと考えられた。

(3)小胞体BiPが植物の優性生殖における核融合を制御することを発見

モデル植物シロイヌナズナで、BiPを欠損すると植物の有性生殖過程における核融合のひとつである極核融合がおこらなくなることを見いだした。さらに、受精後の胚乳核の分裂制御に、BiPが関わる極核の融合が必要であることも見いだした。

(5)ミトコンドリア内膜トランスロケータTIM23複合体の作動機構の解明

ミトコンドリア内膜膜透過装置TIM23複合体のサブユニットであるTim23とTim50が、その膜間部ドメインの相互作用を介して、外膜から内膜へのタンパク質の受け渡しの効率を上げると共に、内膜通過に必要なマトリクスのモータタンパク質群の活性化のスイッチを入れることができることを見いだした。

(6)小胞体品質管理におけるMnl1p-PDI複合体の役割の解明

研究代表者らが発見した酵母小胞体Mnl1pと相互作用する因子として、ジスルフィドイソメラーゼ（PDI）を同定し、その意義を明らかにした。

(7)トランスロケータのモータ機能の解明

ミトコンドリア内膜を通過するタンパク質の引き込みとアンフォールディングを行うmHsp70がブラウニアラジェットモータとして働くことを明らかにし、長年の論争に決着をつけた。

3. 現在までの達成度

③当初の計画以上に進展している。

（理由）短時間にトランスロケータ Tim40の構造決定に成功した。また酵母に留まらず、植物においても品質管理に関わる重要な発見をすることができた。これらはいずれも当初の計画以上の成果であると、考えている。

4. 今後の研究の推進方策

現在の研究を進め、ミトコンドリアタンパク質の交通管制システムの全貌とその分子機構を解明する。特にトランスロケータ構成因子の構造決定にさらに力を注ぐ。また小胞体のタンパク質品質管理システムについては、さらに新しいブレークスルーをめざし、構造情報の取得とそれを基盤とした展開を図りたい。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. K. Yamano, S. Tanaka-Yamano, and T. Endo (2010) Mdm10 as a dynamic constituent of the TOB/SAM complex directs coordinated assembly of Tom40. *EMBO Rep.* 11, 187-193 (2010)
2. D. Maruyama, T. Endo, and S. Nishikawa (2010) Bip-mediated polar nuclei fusion is essential for the regulation of endosperm nuclei proliferation in *Arabidopsis thaliana*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 1684-1689
3. S. Kawano, K. Yamano, M. Naoe, T. Momose, K. Terao, S. Nishikawa, N. Watanabe, and T. Endo (2009) Structural basis of yeast Tim40 as an oxidative translocator in the mitochondrial intermembrane space. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 14403-14407
4. M. Sakoh-Nakatogawa, S. Nishikawa, and T. Endo (2009) Roles of protein disulfide isomerase-mediated disulfide bond formation of yeast Mnl1p in ER-associated degradation. *J. Biol. Chem.* 284, 11815-11825
5. Y. Tamura, Y. Harada, T. Shiota, K. Yamano, K. Watanabe, M. Yokota, H. Yamamoto, H. Sesaki, and T. Endo (2009) Tim23-Tim50 pair coordinates functions of translocators and motor proteins in mitochondrial protein import. *J. Cell Biol.* 184, 129-141

[学会発表] (計 95 件)

[図書] (計 4 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://biochem.chem.nagoya-u.ac.jp/index.html>