

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 ミトコンドリア生合成を司る細胞内統合的ネットワークの解明

京都産業大学・総合生命科学部・教授

えんどう としや
遠藤 斗志也

研究課題番号：15H05705 研究者番号：70152014

研究分野：構造生物化学

キーワード：ミトコンドリア、タンパク質輸送、脂質輸送、オルガネラ、生体膜

【研究の背景・目的】

ミトコンドリアは真核細胞に必須のオルガネラで、好氣的 ATP 産生とともに様々な物質代謝・情報伝達を担い、アポトーシスにも関わる。近年ミトコンドリア機能と老化や健康、神経変性疾患をはじめとする様々な病態との関係も注目されている。ミトコンドリアの正常な構造と機能を維持するためには、不良ミトコンドリアを除去すると共に、常時ミトコンドリアを新たに作り出す必要がある。ミトコンドリアはゼロからは作られず、既存のミトコンドリアを拡大、分裂、分配することで増える。ミトコンドリアを拡大するためには、ミトコンドリアを構成するタンパク質（酵母では 800 種、ヒトでは 1500 種）と特定組成の脂質を、外部から既存ミトコンドリアに合成・配送しなければならない。細胞内にはこうしたミトコンドリア生合成のためのタンパク質と脂質の合成・配送、それに伴う品質管理やオルガネラ間の機能調整を図る巧妙なネットワークが構築されている。本研究では、申請者がこれまで研究を進めてきたタンパク質の交通に加えて、最近開始した、膜間における脂質の交通という視点を強化、ミトコンドリアが細胞内でいかに作られるかという根源的問題の分子機構を統合的に理解することをめざす。

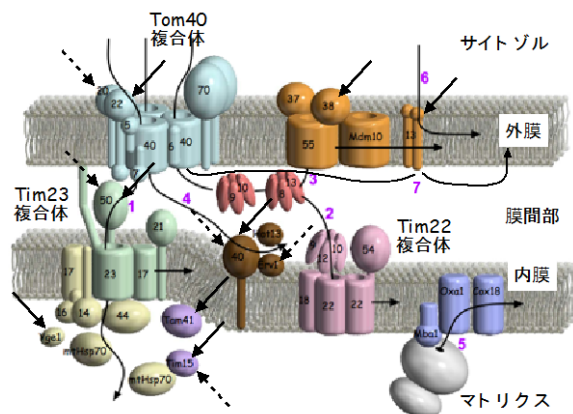


図1 ミトコンドリアタンパク質の交通経路

【研究の方法】

本研究では、生化学、細胞生物学、分子遺伝学、構造生物学など、様々な手法を用いて以下の問題の解明を目標とする。(P1) 外膜、内膜への膜タンパク質のラテラルな組み込み機構とその調節機構、(P2)

PINK1-Parkin 系を調節する因子と化合物の選別、(P3) ノンストップミトコンドリアタンパク質の品質管理機構、(L1) *in vitro* での異種膜間脂質輸送のアクセシ系の確立、(L2) ERMES 複合体を介した ER-小胞体間脂質輸送の機構、(L3) ミトコンドリアと他のオルガネラ間の接合構造の検索と脂質輸送機構、(L4) Ups タンパク質による脂質輸送機構、(L5) ERMES クラスターリングの調節機構、(L6) *in vivo* での脂質輸送モニタリング系の確立。

【期待される成果と意義】

本研究は、細胞全体規模でのタンパク質と脂質の交通制御が支配するミトコンドリア生合成ネットワーク、その全体像の解明をめざすことに特色がある。そこからは、各オルガネラが別々に働くのではなく連携して細胞内構造を構築し、細胞の恒常性を維持するという新たなパラダイムの創出が期待される。さらにはこうした新たな視点により、従来発見されなかったミトコンドリア生合成システムの欠陥とヒトの健康と病気の関係が明らかになることも考えられる。本研究は遺伝学的解析やスクリーニングが容易な出芽酵母を用いるが、ミトコンドリア生合成に関する機構の多くは酵母からヒトまで保存されていることが分かっており、得られた知見の多くはヒトを含む哺乳動物に外挿できる。したがって明らかになった知見は、こうした新しく認識されつつあるヒトの病態や健康の問題にも適用されることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Y. Watanabe *et al.* (2015) Structural and mechanistic insights into phospholipid transfer by Ups1-Mdm35 in mitochondria. *Nat. Commun.* in press.
- ・ J. Song *et al.* (2014) A novel import route for an N-anchor mitochondrial outer membrane protein aided by the TIM23 complex. *EMBO Rep.* 15, 670-677.

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度 349,300 千円

【ホームページ等】

<http://endolab.jp/wp/>