

【基盤研究(S)】 大区分G



研究課題名 ミトコンドリアの生合成と機能維持を担うタンパク質交通システムの分子基盤

京都産業大学・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： 20H05689 研究者番号：70152014

キーワード： ミトコンドリア, トランスロケータ, クライオ電子顕微鏡, タンパク質輸送

【研究の背景・目的】

ミトコンドリアは、真核生物の細胞でエネルギー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。ミトコンドリアを細胞内でつくり維持するには、ミトコンドリアを構成する1000種あまりのタンパク質をサイトゾルから既存ミトコンドリアに配送し、ミトコンドリア内の不良タンパク質を検出・除去することが必須である。われわれは、タンパク質の配送システムは関与する装置（トランスロケータ）の構成成分の再編成を伴う動的変換により制御されること、ミトコンドリアタンパク質の品質管理システムは単なる分解系ではなく、ERも巻き込んだタンパク質配送のやりなおし（校正）機構として働くことを見出した。

本研究ではこれらの発見を足掛かりとして、出芽酵母を中心にミトコンドリアの交通システムと品質管理システムについて、クライオ電子顕微鏡（EM）による構造解析と構造に基づく生化学的・細胞生物学的解析を一気に進め、タンパク質の交通と品質管理に関する新たな原理を確立する。さらにこれまで不明であったミトコンドリア拡大を促す因子の探索を行う。これらの研究を通じて、ミトコンドリアが細胞内でいかに作られ、維持されるかという根源的問題の分子機構の統合的理解をめざす。

【研究の方法】

本研究で明らかにする「問い」は以下の通りである。

(1) 外膜トランスロケータの TOM 複合体は、どのようにして1000種類におよぶ多様な基質を間違いなく選別し、膜透過させるのか、(2) 外膜トランスロケータの SAM 複合体はどのように基質のβバレル構造形成を促しつつ外膜への組み込みを実現するのか、

(3) ミトコンドリア外膜の AAA-ATP アーゼである Msp1 はどのように配送やり直し（校正）を行うのか、配送やり直しの基質やオルガネラにはどの程度一般

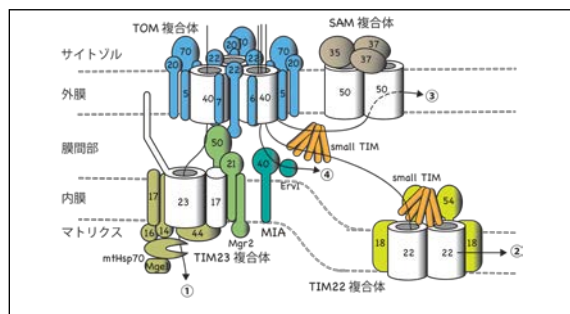


図1 ミトコンドリアへのタンパク質配送経路

性があるのか、(4) ミトコンドリアの配送能力低下でミトコンドリア外膜に蓄積した前駆体の処理について、TOM 複合体-Ubx2 を介した分解と Msp1 による校正はどのように行われるのか、(5) ミトコンドリア量の増加を制御する因子と経路は何か。これらの問いに答えるために、トランスロケータの精密構造解析、機能解析を展開し、*in vivo*, *in vitro* の生化学的、細胞生物学的解析、出芽酵母の利点を生かした分子遺伝学的選別と解析を進める。

【期待される成果と意義】

ミトコンドリアを巡るタンパク質交通システムの研究は、近年のクライオ電子顕微鏡の技術革新により新しいフェーズに入りつつある。本研究でもこうした構造生物学の新しい手法を駆使して、動的な精密構造を解明し、それを基盤として、トランスロケータの基本的な作動原理と調節の分子機構の理解を一気に進めることをめざしている。また、これまで知られていなかった、タンパク質の細胞内配送におけるやり直し（校正）、とくにオルガネラ間での誤配送のやり直しという新しい概念についても、その全貌解明を目指している。また、ミトコンドリアの量を制御する因子の探索同定はミトコンドリア生合成の新たな原理解明にもつながる。こうした結果はミトコンドリアに限定されるものではなく、各オルガネラへのタンパク質の交通全般、細胞内構造形成全般の研究に広くインパクトを与えるものと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Araiso, Y. *et al.* Structure of the mitochondrial import gate reveals distinct preprotein paths. *Nature* 575, 395-401 (2019).
- ・ Matsumoto, S. *et al.* Msp1 clears mistargeted proteins by facilitating their transfer from mitochondria to the ER. *Mol. Cell* 76, 191-205 (2019).

【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,300千円

【ホームページ等】

<http://endolab.jp/wp/tendo@cc.kyoto-su.ac.jp>