

遠藤斗志也

京都産業大学 総合生命科学部  
教授

ミトコンドリアをハブとする構造機能ネットワークの解明

## § 1. 研究実施体制

### (1)「遠藤」グループ

① 研究代表者:遠藤斗志也 (京都産業大学総合生命科学部、教授)

#### ② 研究項目

ミトコンドリアをハブとする構造機能ネットワークの解明

- ・トランスロケータの動的機能ネットワーク
- ・ERMES 複合体を介するネットワーク
- ・脂質合成・輸送系ネットワーク

### (2)「田村」グループ

① 主たる共同研究者:田村 康 (山形大学理学部、准教授)

#### ② 研究項目

ミトコンドリアをハブとする構造機能ネットワークの解明

- ・ ERMES 複合体を介するネットワーク
- ・ 脂質合成・輸送系ネットワーク

### (3)「阿部」グループ

③ 主たる共同研究者:阿部 洋 (名古屋大学大学院理学研究科、教授)

#### ④ 研究項目

ミトコンドリア内膜構造形成の分子機構

- ・トランスロケータの動的機能ネットワーク
- ・ MICOS 複合体を介するネットワークの解析

(4)「岡」グループ

⑤ 主たる共同研究者: 岡 敏彦 (立教大学理学部、教授)

⑥ 研究項目

ミトコンドリア内膜構造形成の分子機構

- ・ クリステ膜構造の形成機構の解析
- ・ MICOS 複合体を介するネットワークの解析

## § 2. 研究実施の概要

### 遠藤グループ

#### (1) 研究のねらい

トランスロケータ, ERMES 複合体, Ups1-Mdm35 経路などについて, タンパク質の交通と脂質の交通の制御機構を構造生物学的に解明する。

#### (2) 研究の実施概要

##### 1. トランスロケータの動的機能ネットワーク

1) 外膜トランスロケータ TOM 複合体のサブユニット Tom22 のアセンブリーに外膜の $\beta$ -バレル型膜タンパク質 Por1 が関わる事を見出した。

2) *In vivo* でノンストップタンパク質が適切な位置に膜貫通配列を持つ場合, TOM 複合体の Tom40 チャンネルからラテラルにリリースされて外膜に組み込まれる事を見出した。

3) *In vivo* 部位特異的光架橋法により, 膜透過装置 TOM 複合体の全体構造を明らかにした。Tom40 の膜透過チャンネルには, 前駆体の種類別に最適化された通り道が用意され, Tom40 の N 末端は膜間部側でシャペロンタンパク質を集め, 前駆体を効率良く受け渡していた。

4) TOM 複合体を出芽酵母から大量調製するプロトコルを確立, クライオ電子顕微鏡解析を開始した。

5) 外膜の Msp1 がプロテアソーム, Cdc48 とともに外膜に誤配送された C アンカー型膜タンパク質の分解除去に関わる事を見出した。

6) 酵母細胞内で PINK1-Parkin を発現したときの増殖阻害を抑制または強める低分子化合物のスクリーニングを行った。

##### 2. ERMES 複合体を介するネットワーク

1) ERMES 複合体のサブユニット Mdm12 と Mmm1 の変異体を作成し, Mdm12-Mmm1 の脂質輸送能には, 脂質結合能を証明した Mdm12 だけでなく, Mmm1 も関わる事を見出した。

##### 3. 脂質合成・輸送系ネットワーク

1) Ups1 の構造解析と変異体を用いた機能解析を行い, Ups1-Mdm35 によるミトコンドリア外膜-内膜間でのホスファチジン酸輸送機構を解明した。

### 田村グループ

#### (1) 研究のねらい

ミトコンドリア内, ミトコンドリアと他のオルガネラ間の脂質の交通制御機構を生化学・細胞生物学的に解明する。

#### (2) 研究の実施概要

##### 2. ERMES 複合体を介するネットワーク

1) ミトコンドリアの融合・分裂が ERMES 顆粒の数を調節している事を見出した

2) ミトコンドリア-液胞コンタクト部位を検索する新たなスクリーニング系を開発した。

##### 2. 脂質合成・輸送系ネットワーク

1) *In vitro* でミトコンドリア-ER 間の脂質輸送アッセイ系を使って, 欠損すると輸送が促進する因子 Ilm1 を見出した。Ilm1 は Ups タンパク質と遺伝学的に相互作用していることが分かった。

2) ミトコンドリア-ER 間のリン脂質輸送を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行った。

## 阿部グループ

### (1) 研究のねらい

MICOS 構成因子のミトコンドリア移行機構を解明する。

### (2) 研究の実施概要

#### 1. MICOS 複合体を介するネットワーク

1) MICOS サブユニット Mic19 のミトコンドリア移行が Tim40, Tom20, Sam50 に依存することを見出した。

## 岡グループ

### (1) 研究のねらい

クリステ構造形成に係る LETM1/Mdm38 と MICOS 複合体の制御機構と構造を明らかにすることで、ミトコンドリア機能におけるクリステ構造の役割を解明する。

### (2) 研究の実施概要

#### 1. クリステ膜構造の形成

1) 人工膜リポソームと精製 LETM1 タンパク質を用いた膜陥入構造の試験管内再構成法により、LETM1 変異が膜陥入構造の形成能を減少させることを明らかにした。

2) LETM1 ドメインのみを持つ精製タンパク質で結晶化条件の検索を進めている。

#### 2. MICOS 複合体を介するネットワーク

1) MICOS 複合体のサブユニットである MIC60 と MIC19 の PKA によるリン酸化がミトコンドリア外膜タンパク質 PINK1 の不安定化を引き起こすことで、Parkin のミトコンドリア標的化とその後のミトコンドリアの分解を抑制していることを見出した。

2) MICOS 複合体サブユニットの MIC60 の中央部は MIC19 と直接結合するのでその結合様式と構造の解明を目指し、両タンパク質の大腸菌からの精製系を確立した。

## 代表的原著論文

1) T. Shiota, K. Imai, J. Qiu, V. L. Hewitt, K. Tan, H. Shen, N. Sakiyama, Y. Fukasawa, S. Hayat, M. Kamiya, A. Elofsson, K. Tomii, P. Horton, N. Wiedemann, N. Pfanner, T. Lithgow, T. Endo  
Molecular architecture of the active mitochondrial protein gate.  
*Science* 349 (6255), 1544-1548 (2015)

2) Y. Watanabe, Y. Tamura, S. Kawano, and T. Endo  
Structural and mechanistic insights into phospholipid transfer by Ups1–Mdm35 in mitochondria.  
*Nature Commun.* 6, Article number: 7922 (2015)

3) A. Takano, T. Kajita, M. Mochizuki, T. Endo, and T. Yoshihisa  
Cytosolic Hsp70 and co-chaperones constitute a novel system for tRNA import into the nucleus.  
*eLife* 4, e04659 (2015)