

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)「岡」グループ

③ 主たる共同研究者:岡 敏彦 (立教大学理学部、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

- ・ 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

ミトコンドリア外膜・内膜のトランスロケータ, **ERMES** 複合体, 可溶性脂質輸送タンパク質などについて, 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** のアセンブリーにおいて, 外膜の $\beta$ -バレル型膜タンパク質 **Por1** が一過的に相互作用すること, *tom6*  $\Delta$  では **TOM** 複合体が 3 量体から 2 量体にシフトするが, *por1*  $\Delta$  はこれを 3 量体側に戻すことを見いだした。

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うることを検証している。

3) リボソーム新生鎖複合体 (**RNC**) -**TOM** 複合体を出芽酵母から大量調製し, クライオ電子顕微鏡解析を行い, 主にリボソーム部分についての構造情報が得られた。

4) 外膜に誤配送された **C** アンカー型膜タンパク質のプロテアソームによる分解除去に **Msp1** とともに働く **E2, E3** ユビキチンリガーゼを同定した。

5) 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遺伝子, 低分子化合物のスクリーニングが進行中である。

##### 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** (**MBP** 融合タンパク質) は *in vitro* でリポソーム間脂質輸送活性が低い, **Mdm12-Mmm1** 複合体は高い脂質輸送活性を示すことを見いだした。

##### 3. 脂質合成・輸送系ネットワーク

1) **Ups2-Mdm35** が, *in vitro* でリポソーム間 **PS** 輸送活性を示すことを見いだした。

2) ヒトで **ER**-ミトコンドリア間で **PS** を輸送すると報告されている **VAT-1** について, 構造決定を行った。

### 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

##### 1. 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・分裂がミトコンドリアの融合・分裂と共役しているかどうかに関して, 酵母細胞の接合後のミトコンドリア融合に伴い **ERMES** 顆粒の融合が起こる可能性が示された。

2) **split-GFP** を用いて異種オルガネラ間コンタクトを探索する新たなスクリーニング系を開発し, ミトコンドリアが **ER** だけでなく, 液胞, ペルオキシソーム, 脂肪滴と接着領域を持つことを見いだした。

##### 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** 間の脂質輸送が遺伝子欠損により促進する因子として **Ilm1** を同定,

Ilm1 が欠損するとホスファチジルセリン (PS) が減少することを見いだした。

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い, 9600 種の化合物から 10 種類の候補を同定した。

#### 岡グループ

(1) 研究のねらい

クリステ構造形成に関わる 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) 研究の概要・進捗状況と今後の見通し

##### 1. クリステ膜構造の形成

全長 LETM1 と同様にホモ多量体を形成する 2 種の欠損変異体[LETM1(230-490)と LETM1(230-592)]の結晶化を試み, 幾つかの条件で結晶化が見られた。2 種の変異体の多量体形成に違いは見られなかった。

##### 2. MICOS 複合体を介するネットワーク

MICOS 複合体の MIC60 リン酸化による PINK1 を介したミトコンドリア品質管理制御の生理的役割を解明するため, リン酸化特異的モノクローナル抗体を作成中。MIC60 欠損変異体を用いて PKA によりリン酸化される場所の特定を行う。

代表的原著論文

1) N. Miyata, Y. Watanabe, Y. Tamura, T. Endo, and O. Kuge

Phosphatidylserine transport by Ups2–Mdm35 in respiration-active mitochondria

*J. Cell Biol.* 214, 77-88 (2016)

2) S. Arakawa, K. Yunoki, T. Izawa, Y. Tamura, S. Nishikawa, and T. Endo

Quality control of nonstop membrane proteins at the ER membrane and in the cytosol.

*Sci. Rep.* 6, Article number: 30795 (2016)

3) S. Akabane, M. Uno, N. Tani, S. Shimazaki, N. Ebara, H. Kato, H. Kosako, and T. Oka

PKA regulates PINK1 stability and Parkin recruitment to damaged mitochondria through phosphorylation of MIC60

*Mol. Cell* 62, 371-384 (2016)