

2019年1月16日

山形大学

京都産業大学

ミトコンドリアのクリステを作る仕組みの一端を解明 ～クリステ形成におけるリン脂質輸送の重要性を発見～

【本件のポイント】

- ミトコンドリア^(※1)の外膜・内膜間における脂質輸送が、ミトコンドリアの「クリステ」^(※2)を形成するために重要であることを世界で初めて実験的に明らかにした。
- ミトコンドリアのクリステが形成できなくなると、ミトコンドリアの機能に重要なリン脂質「カルジオリピン」^(※3)が激減することを明らかにした。
- ミトコンドリアの機能低下によって引き起こされる疾患の治療法開発への応用が期待される。

【概要】

私たちが生きていくために必要なエネルギーの多くは、細胞の中にある「ミトコンドリア」と呼ばれる細胞小器官^(※4)で作られます。ミトコンドリアは外膜、内膜とよばれる二枚の脂質膜で囲まれた構造を持ち、エネルギー生産を担う酵素群は内膜に存在することがわかっています。ミトコンドリアの内膜は、ミトコンドリアの内側に「クリステ」と呼ばれるチューブ状や層状の膜構造を作ることによってその表面積を増加させ、自身のエネルギー生産効率を最大化しています。この特徴的なクリステ膜構造がミトコンドリア内にあることは古くから知られていましたが、このような複雑な膜構造が作られる仕組みはほとんどわかっていませんでした。山形大学（学長：小山清人）の田村康准教授、米国ジョーンズホプキンス大学（学長：ロナルド・J・ダニエルズ）の瀬崎博美教授、京都産業大学（学長：大城光正）の遠藤斗志也教授らの研究グループは、出芽酵母をモデル生物として用いた遺伝学や生化学的研究手法を駆使して、ミトコンドリアの外膜、内膜間における脂質輸送が、チューブ状のクリステ構造の形成に重要な役割を果たすことを世界で初めて示しました。また、ミトコンドリアのクリステ構造が作れなくなると、ミトコンドリアに特異的に存在するリン脂質、カルジオリピンが著しく減少することも明らかにしました。今後、ミトコンドリアの機能低下や、カルジオリピンの減少によって引き起こされる疾患の治療法開発への応用が期待されます。本研究の成果は2019年1月15日（現地時間）付の米国科学誌 Cell Reports にオンライン掲載されます。

【背景】

ミトコンドリアの内膜は高度に発達しており、クリステと呼ばれる特徴的な構造を取ることが古くから知られていました（図1）。最近の研究によって、クリステには層状とチューブ状の2種類が存在し、層状クリステの形成には、ミトコンドリアの内膜融合が重要な役割を果たすことが報告されていました。しかし、チューブ状クリステ形成がどのような仕組みで形成されるかについては、ほとんどわかっていませんでした。

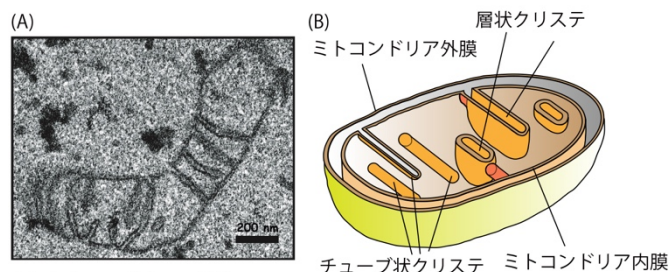


図1 ミトコンドリアの構造
(A)出芽酵母ミトコンドリアの電子顕微鏡画像 (B)ミトコンドリア構造の模式図

【研究手法・研究成果】

私たちの研究グループはこれまでに、ミトコンドリアの外膜、内膜間で脂質を輸送するタンパク質複合体(Ups1-Mdm35, Ups2-Mdm35 と命名)を世界に先駆けて発見し、ミトコンドリア内での脂質輸送が、ミトコンドリアの機能維持に重要であることを明らかにしてきました（図1）。Ups1-Mdm35 はミトコンドリア特異的なリン脂質であるカルジオリピンの原料となる脂質、ホスファチジン酸 (PA) の輸送タンパク質であるため、Ups1 を欠損させ

た細胞では、カルジオリピン合成に障害が生じ、細胞の増殖が悪化します。一方 Ups2-Mdm35 はホスファチジルエタノールアミン (PE) の原料であるホスファチジルセリン (PS) の輸送タンパク質であるため、Ups2 が欠損した細胞では PE 合成が阻害されます。しかし興味深いことに、Mdm35 を欠損させて Ups1-Mdm35, Ups2-Mdm35 の両方を同時に機能できなくすると、逆にカルジオリピンの量が回復し、出芽酵母細胞の増殖も野生型と同程度まで回復してしまうことがわかっていました。これらの結果は、Ups1, Ups2 の両方が機能できない場合には、細胞が未知の脂質輸送経路もしくは脂質合成経路 (バックアップ経路と呼ぶ) を活性化させていることを示唆します (図2)。そこで私たちは、Ups1, Ups2 の両方が機能できない細胞 (Mdm35 欠損細胞) の増殖に必須となるような遺伝子を探索することで、このバックアップ経路に関与する候補因子の探索を行いました。

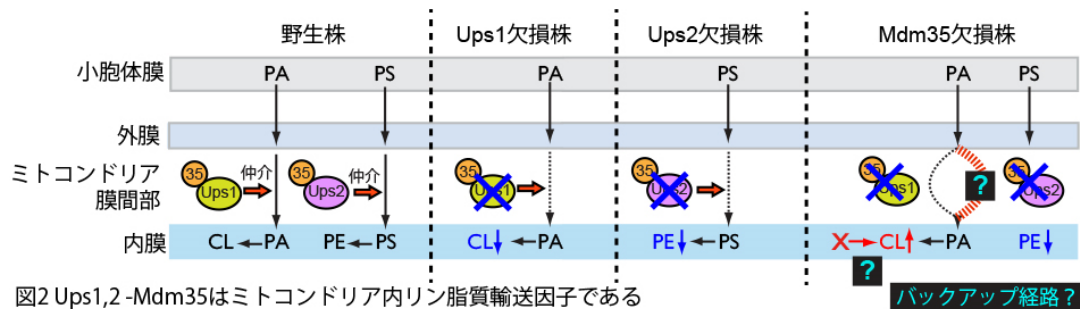


図2 Ups1,2-Mdm35はミトコンドリア内リン脂質輸送因子である

その結果同定されたのが、Mgm1 と呼ばれる因子でした。Mgm1 はミトコンドリアの内膜の融合に関与することがわかっている因子です。そこで同じくミトコンドリアの外膜融合に関与する因子 Fzo1 (図3) も Mdm35 欠損細胞の増殖に重要となるか調べました。Fzo1 を欠損させればミトコンドリアの融合自体が起こらなくなるため、外膜融合に続いて起こる Mgm1 によるミトコンドリアの内膜融合も当然進行しないと考えられます。すなわち Fzo1 と Mdm35 の二重欠損株は強い増殖阻害を示すと考えられます。しかし予想に反して、Fzo1 の欠損によって Mdm35 欠損株の増殖は大きく変化しませんでした。この結果は、単純にミトコンドリア融合が、Mdm35 欠損細胞の増殖に重要というわけではないことを示しています。

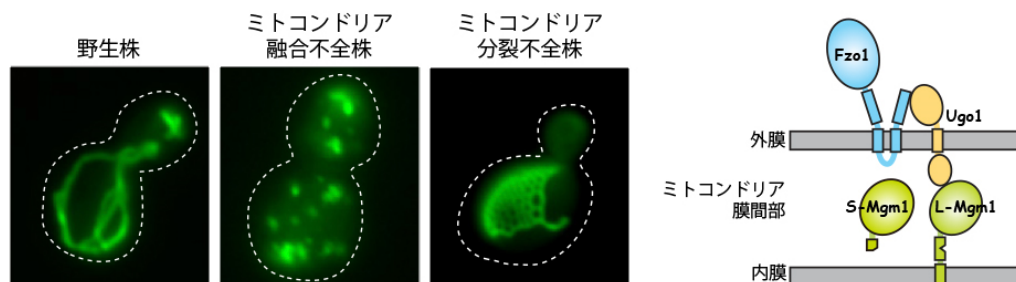


図3 ミトコンドリアは細胞内で融合分裂を繰り返す
Fzo1とMgm1はそれぞれミトコンドリア外膜と内膜の融合を仲介するタンパク質である。ミトコンドリアの融合ができないと、分裂のみが進行しミトコンドリアは断片化する。一方、ミトコンドリア分裂ができないと融合のみが進行し、ミトコンドリアは高度に融合したネット状の構造へと変化する。

ではミトコンドリア融合とは異なる Mgm1 の機能とは何でしょうか。最近の研究により、Mgm1 がミトコンドリアの外膜融合とは独立に、ミトコンドリア内膜融合を介して、層状のクリステ形成に関与することが報告されていました (Harner et al., eLife, 2016)。そこで私たちはミトコンドリア内のリン脂質輸送もクリステ構造に寄与するのではないかと仮説を立て、電子顕微鏡解析によりミトコンドリアの内膜構造を観察してみました。もしミトコンドリア内のリン脂質輸送がクリステ形成に関与するとすれば、リン脂質輸送因子である Mdm35 を欠損した細胞でクリステ形成に異常が出るはずですが。また Mdm35 と同時に Mgm1 を欠損させることで、層状クリステの形成も阻害すれば、さらにクリステ構造が減少すると予想されます。実験を行った結果、確かに、Mdm35 を欠損した細胞ではクリステ構造の数が減少していました。さらに Mdm35 と同時に Mgm1 を欠損させた細胞ではクリステ構造が全く無い細胞が多く観察されました。これらの結果は、ミトコンドリア内でのリン脂質輸送が、クリステ形成に関与すること示しています。Mgm1 による層

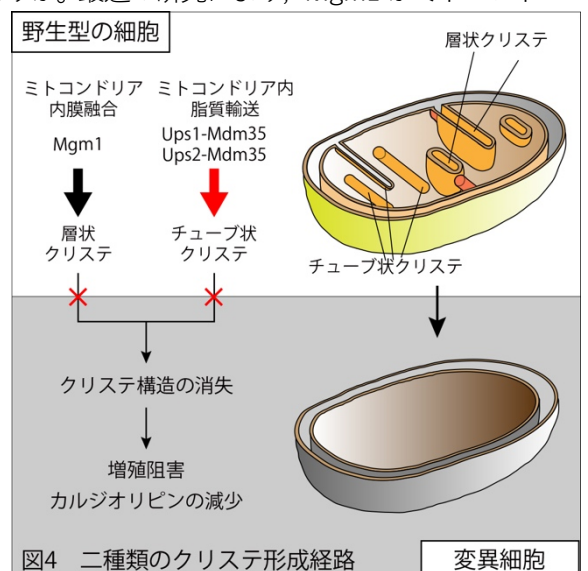


図4 二種類のクリステ形成経路

変異細胞

状クリステ形成経路と、今回私たちの研究によって明らかになったミトコンドリア内リン脂質輸送が関与するチューブ状クリステ形成経路の両方が阻害された場合、クリステ構造がほとんど形成されなくなったことを示しているのです(図4)。また、クリステ構造がほとんど形成されない状態では、ミトコンドリアの機能に重要なリン脂質であるカルジオリピンの量も激減することがわかりました。

【今後の展望】

もともと本研究は、Ups1, Ups2 の両方が機能できない細胞で活性化されるバックアップ経路を明らかにする目的で行われました。しかし解析を進める中で、ミトコンドリア内でのリン脂質輸送がクリステ形成に関与するという、予想外の発見を行うことができました。今後、今回得られた知見をもとに、未解明のリン脂質輸送や合成(バックアップ)経路の全容解明を目指していきます。

本研究では、予想外の研究展開から、ミトコンドリアの機能発現の要であるクリステ構造を作る仕組みの一端を明らかにすることができました。この知見を応用することで、クリステ構造を増加させ、ミトコンドリアの機能を向上させることが可能になるかもしれません。ミトコンドリアの機能低下によって引き起こされる、老化や、神経変性疾患、糖尿病、がんなど様々な疾患の治療法開発への応用が期待されます。

※用語解説

1. ミトコンドリア：真核細胞内に発達した膜構造(細胞小器官^(※4))の一つで、主に生命活動に必須のエネルギーを生産する他、リン脂質、アミノ酸などの合成にも関与する。
2. クリステ：ミトコンドリアの内膜のうち、内側に貫入したチューブ状もしくは層状の膜構造。エネルギーを生産するためのタンパク質群が存在するため、表面積を増加させることでエネルギー生産の効率を上げている。
3. カルジオリピン：ミトコンドリアで合成され、主にミトコンドリア内膜に存在するリン脂質。他のリン脂質とは異なり二量体の構造を持ち、ミトコンドリアのエネルギー生産に必須の役割を持つ。
4. 細胞小器官：核、小胞体、ミトコンドリア、液胞、葉緑体などに代表される真核細胞内に発達した膜構造の総称でオルガネラとも呼ばれる。エネルギー生産や、タンパク質合成、タンパク質分解、光合成などを行うオルガネラが存在する。

掲載雑誌

雑誌名: Cell Reports 著者: 小島理恵子 1, 柿元百合子 1, 古田詩唯奈 1, 伊藤喜重 2, 瀬崎博美 2, 遠藤斗志也 3, 田村康 1. 題名: Maintenance of Cardiolipin and Crista Structure Requires Cooperative Functions of Mitochondrial Dynamics and Phospholipid Transport 所属: 1. 山形大学理学部 2. 米国ジョーンズ・ホプキンス大学医学部細胞生物学科 3. 京都産業大学総合生命科学部

助成

本研究は、AMED-Prime 革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」(JP18gm5910026 研究代表: 田村康), JSPS 科研費 新学術領域研究「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」(17H06414 研究代表: 清水重臣 教授(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学)) および特別推進研究(15H05705 代表: 遠藤斗志也)の一環として行われました。

報道解禁

新聞: 日本時間 1 月 16 日(水) 朝刊

テレビ・ラジオ・インターネット: 日本時間 1 月 16 日(水) 午前 1 時

お問い合わせ

(研究内容について)

山形大学 学術研究院 准教授(分子細胞生物学) 田村 康

TEL 023-628-4561 メール tamura@sci.kj.yamagata-u.ac.jp

京都産業大学 総合生命科学部 教授 遠藤斗志也

TEL 075-705-1508 メール tendo@cc.kyoto-su.ac.jp

(報道について)

山形大学総務部広報室

TEL 023-628-4008 メール koho@jm.kj.yamagata-u.ac.jp

京都産業大学広報部

TEL 075-705-1411 メール kouhou-bu@star.kyoto-su.ac.jp