

ミトコンドリアのリン脂質恒常性に必要な新規輸送因子の

骨格筋形成における役割

Role of a novel transport factor required for mitochondrial phospholipid homeostasis in skeletal myogenesis

獨協医科大学 堀端康博

生体膜は細胞やオルガネラのコンパートメント化に不可欠である。生体膜の基本構造はリン脂質を主とする脂質二重膜で、多くの生体膜において最も主要なリン脂質はホスファチジルコリン (PC) である。ミトコンドリアは外膜と内膜を有するオルガネラで、双方とも PC を主とする脂質二重膜で構築されている。ミトコンドリアは自身に必要な PC を合成することが出来ないため、小胞体など他のオルガネラで合成された PC に完全に依存している。つまり、ミトコンドリアと小胞体の間には PC が輸送される経路が存在すると考えられるが、詳しい分子機構や関連する因子はこれまで不明であった。このような状況の中、申請者はミトコンドリアの外膜外葉に局在し、小胞体とミトコンドリアとの膜接触領域において PC をミトコンドリアへ輸送する可能性を有する新規輸送因子 StarD7 を見出した。さらにマウス肝癌細胞株 HEPA-1 を用い、本因子がミトコンドリアにおける PC の恒常性に重要であることを明らかにしてきた(1-3)。

ところで、脳、骨格筋、心筋などは他の組織と比べてエネルギーの消費量が高く、その多くをミトコンドリア由来の ATP に依存している。つまり、ミトコンドリアに何らかの異常があるとこれらの組織は強いダメージを受け、ミトコンドリア関連疾患のような病態が起きると予想される。今回、骨格筋における StarD7 の役割に注目し解析した。

本研究では骨格筋の筋形成モデルとしてマウス筋芽細胞株 C2C12 細胞とヒト初代筋芽細胞を用いた。StarD7 のミトコンドリア内での局在を免疫電顕や免疫蛍光染色で調べたところ、ミトコンドリア内部および外膜外葉に局在することが確認された。筋芽細胞を低栄養条件で培養すると細胞融合が始まり、数日後には多核の筋管繊維が形成される。ゲノム編集や RNA 干渉を用いて StarD7 を欠失させると、筋管繊維の形成が著しく阻害された。同時に筋分化マーカーであるミオシン重鎖や筋細胞融合に関わる Myomaker や Myomerger の発現量が顕著に低下した。ミトコンドリアを単離し、リン脂質を質量分析計で解析した。その結果、StarD7 の欠失細胞では野生型細胞と比べ有意に PC 量が低下していた。また欠失細胞ではミトコンドリアの酸素消費速度が顕著に低下していた。欠失細胞に見られたこれらすべての異常は、StarD7 を再び戻すことで完全に回復した。以上の結果から、StarD7 は筋芽細胞におけるミトコンドリアの PC や健全性の保持、さらに筋管形成に重要な因子であると考えられた(4)。現在、マウスにおいて骨格筋特異的に StarD7 を欠損させ、個体レベルでどのような表現型が見られるかを検証している。

【参考文献】

- (1) Horibata, Y. and Sugimoto, H. *J. Biol. Chem.* **285**, 7358-7365 (2010)
- (2) Horibata, Y. *et al. J. Biol. Chem.* **291**, 24880-24891 (2016)
- (3) Horibata, Y. *et al. Sci. Rep.* **7**, 8793 (2017)
- (4) Horibata, Y. *et al. Sci. Rep.* **10**, 2845 (2020)