

ミトコンドリア内リン脂質合成制御機構の解析

Characterization of regulatory mechanism of mitochondrial phospholipid synthesis

九州大学 宮田暖

ミトコンドリアは外膜、内膜の二つの生体膜に囲まれた細胞小器官であり、好気呼吸によるエネルギー産生や、アポトーシスによる細胞死、脂質合成など、種々の重要な機能を担っている。ミトコンドリアはまた、小胞体と並んで主要なリン脂質合成の場でもある。リン脂質のうち、カルジオリピン(CL)および、細胞内の大部分のフォスファチジルエタノールアミン(PE)は、ミトコンドリア内膜において合成される。CL、PEは、呼吸鎖複合体やクリステ構造の形成など、ミトコンドリア機能維持に必須のリン脂質である。CL、PEは、ミトコンドリア内膜においてそれぞれフォスファチジン酸(PA)、フォスファチジルセリン(PS)から合成されるが、ミトコンドリアはPA、PSの合成能を持たないため、CL、PE合成のためにはPA、PSは小胞体などからミトコンドリア外膜を経てミトコンドリア内膜まで輸送されなくてはならない。

酵母において、ミトコンドリア膜間腔に局在する Ups1-Mdm35 複合体が PA の、Ups2-Mdm35 複合体が PS のミトコンドリア外膜-内膜間輸送を媒介し、それぞれ CL、PE の合成に寄与している。ミトコンドリア外膜-内膜間 PA 輸送体である Ups1 を欠損すると CL 合成の著しい減少がみられるが、Ups1 と Ups2 を同時に欠損すると、CL 合成が野生型酵母と同程度まで回復することが知られており、Ups1 に依存しない未知の CL 合成経路の存在が示唆されていた。我々は、この Ups1 非依存的 CL 合成経路に必須の因子として、ミトコンドリア内膜タンパク質 Mdm31、Mdm32、Fmp30 を見出した。さらに、この Ups1 非依存的 CL 合成経路は、Ups2 の欠損などによってミトコンドリア PE 量が低下した際に活性化し、Ups1 依存的な CL 合成経路に替わり、主要な CL 合成経路となることを明らかにした(参考文献 1)。酵母は Ups1 依存的経路と Ups1 非依存的経路を使い分けることにより、様々な環境下における CL 合成を保証していると考えられる。

さらに我々は、ミトコンドリア外膜 Porin タンパク質が、Ups1、Ups2 両者のコファクターである Mdm35 および Ups1 非依存的 CL 合成経路に必須の因子である Mdm31 と結合することを明らかにした。非常に興味深いことに、Porin の発現抑制は、Ups1 依存的経路、Ups1 非依存的経路による CL 合成、および Ups2 依存的な PE 合成の著しい低下を引き起こした。これらのことから Porin は、Mdm35、Mdm31 との結合を介し、ミトコンドリア内リン脂質合成制御機構において重要な役割を担っていると考えられる。また、哺乳動物培養細胞 HeLa 細胞においても、Porin タンパク質である VDAC1、VDAC2 を発現抑制すると、CL 量の低下が見られた。このことから、Porin のミトコンドリアリン脂質合成における機能は、種間で保存されているものと考えられる(参考文献 2)。

【参考文献】

1. Non Miyata et al., Cooperative function of Fmp30, Mdm31, and Mdm32 in Ups1-independent cardiolipin accumulation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Scientific Reports* Vol. 7(1):16447 (2017)
2. Non Miyata et al., Porin proteins have critical functions in mitochondrial phospholipid metabolism in yeast. *Journal of Biological Chemistry* Vol. 293(45):17593-17605 (2018)