

核膜-液胞間接触部位が仲介するグルコース飢餓時の エルゴステロール合成調節機構

Glucose starvation-dependent regulation of sterol synthesis mediated by the nucleus–vacuole membrane contact site

山形大学理学部 田村 康



細胞内はミトコンドリア、核、液胞などのオルガネラと呼ばれる膜構造によって区画化されており、それぞれの区画に特異的な酵素群や代謝物が濃縮されることで、無数の化学反応が効率的に進行している。従来、オルガネラは機能的に独立した構造と考えられてきたが、近年、異なるオルガネラ間で膜が直接接触するオルガネラ膜間コンタクトサイト (membrane contact site, 以降 MCS) の存在が明らかとなり、MCS を介して物質や情報のやり取りが行われ、オルガネラ同士が協調的に機能することわかってきた。

本研究では、出芽酵母における核膜と液胞膜の接触領域である核膜–液胞間コンタクトサイト (nucleus–vacuole junction, NVJ) に着目し、その動的性質と生理的意義を解析した。NVJ は通常は小さく保たれているが、グルコース飢餓状態では著しく拡大し、エルゴステロール合成の律速酵素 Hmg1 が NVJ に集積することが知られていた⁽¹⁾。しかし、NVJ の拡大に伴う Hmg1 の局在機構や、Hmg1 以外にグルコース飢餓依存的に NVJ へ集積する因子の存在は不明であった。

そこで我々は、MCS に局在するタンパク質を空間特異的にビオチン化し、同定する独自技術 CsFiND 法 (Complementation assay using fusion of split-GFP and TurboID)⁽²⁾を用いて、グルコース飢餓特異的に NVJ へ集積する因子を網羅的に探索した。その結果、新規 NVJ 局在因子として Ypf1, Nsg1, Nsg2 を同定した。機能解析の結果、Ypf1 はグルコース飢餓に応答してその構造を変化させることで NVJ に集積し、Nsg1, Nsg2, Hmg1, Hmg2 を NVJ にリクルートすることがわかった。さらに、グルコース飢餓により Nsg1 が不安定化し、Hmg1 の NVJ 局在と活性化を促進する一方、Nsg2 はリン酸化を伴って安定化し、Hmg1 活性を抑制することが示された。すなわち、Nsg1 および Nsg2 は Hmg1 のネガティブレギュレーターとして拮抗的に機能し、それぞれの安定性の変化を通じて Hmg1 活性を精密に制御し、エルゴステロール量の適正な維持に寄与していた。実際、Nsg1 と Nsg2 を同時に欠失させると、エルゴステロールエステルや、エルゴステロールの前駆体脂質であるスクアレンが著しく蓄積し、細胞内に脂肪滴が過剰に形成された。加えて、これら一連の NVJ リモデリング現象が、グルコース飢餓に応答した極長鎖脂肪酸合成の抑制により駆動されていることを明らかにした。これらの知見は、極長鎖脂肪酸によって決定される膜の物理的性質変化を介して、細胞がグルコース飢餓を感知し、NVJ を足場としたエルゴステロールの代謝制御を行うことを示す。このような栄養状態に応じた MCS の動的変化を介した脂質代謝調節機構は、これまでに報告のないものであり、新たな栄養飢餓ストレス応答機構として先駆的なものである⁽³⁾。

【キーワード】 グルコース飢餓, エルゴステロール, メンブレンコンタクトサイト

【参考文献】

- (1) Rogers et al. (2021) Glucose restriction drives spatial reorganization of mevalonate metabolism *eLife* 10:e62591
- (2) Fujimoto et al. (2023) Complementation assay using fusion of split-GFP and TurboID (CsFiND) enables simultaneous visualization and proximity labeling of organelle contact sites in yeast. *Contact*, 6.
- (3) Fujimoto S., and Tamura Y. (2025) Glucose Starvation Sensing through Membrane Remodeling at the Nucleus-Vacuole Junction Coordinates Ergosterol Biosynthesis, *bioRxiv*.