

研究題目 ミトコンドリアと小胞体間のオルガネラ連携を介したエネルギー代謝調節機構の生理的意義の解明

研究組織

研究代表者：門脇寿枝（宮崎大学医学部機能生化学分野）

共同研究者：片桐豊雅（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：加藤裕紀（宮崎大学医学部機能生化学分野）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

褐色脂肪組織は、熱産生し、体温維持やエネルギー消費を自律調節する組織である。褐色脂肪細胞のミトコンドリアは、ATP産生に加え熱産生することから、生体のエネルギー代謝調節に重要な役割を果たしている。現在までに我々は、小胞体が自身の恒常性維持を図るだけでなく、ミトコンドリアで生じたストレスを受容して、その品質と機能を管理するという、ミトコンドリア-小胞体間クロストークを介した新規オルガネラ品質管理機構の存在を見出した（未発表）。この機構は、小胞体膜局在型キナーゼ PERK がミトコンドリアストレスを受容して、リン酸化修飾することで誘導され、褐色脂肪細胞による熱産生機能の調整に必須であった。このことから、ミトコンドリア-小胞体間クロストークを介したシグナル伝達は、褐色脂肪組織を機能調整し、生体におけるエネルギー代謝の恒常性維持に寄与していることが考えられる。そこで本研究では、徳島大学先端酵素学研究所の片桐豊雅教授との共同研究により、PERK の下流で発現制御される遺伝子群を同定・解析することでオルガネラクロストークを介したエネルギー代謝調節機構の分子メカニズムおよ

び生理的意義の解明に挑んだ。

[1-2]研究の方法・経過

HEK293 細胞から樹立した PERK ノックアウト細胞、PERK ノックダウン褐色脂肪細胞、ミトコンドリア-小胞体間クロストークシグナルの誘導に必須な PERK のリン酸化修飾部位に変異を挿入したノックインマウスおよび褐色脂肪細胞を用いて、① PERK ノックアウト・ノックダウン細胞における mRNA プロファイリング、② PERK ノックインマウスおよび細胞における mRNA プロファイリングの網羅的解析を計画した。本共同研究は、これら 2 項目に関して実施準備・実施・解析を行った。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

本共同研究により PERK の下流では、多くのミトコンドリア関連遺伝子群が発現制御を受けていることが明らかになった。PERK は、特にミトコンドリア内膜に局在するタンパク質をコードする遺伝子群の発現制御に関与していた。このことから PERK は、ミトコンドリア関連遺伝子群の発現制御を介してミトコンドリア

を機能調整していることが予想される。現在、mRNA プロファイリングのデータを用いて転写因子の結合モチーフ解析を行っている。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本共同研究による成果は、新たなシグナル伝達およびオルガネラ品質管理機構の確立に繋がり、オルガネラクロストークという側面から生体のエネルギー代謝調整機構に加えて、代謝性疾患の病態メカニズムの解明へ発展することが期待される。

【3】 主な発表論文等

[3-1] 論文発表

1) [雑誌] 著者名. 題名. 雑誌名 巻: 頁 - 頁, 発行年.

- ① Kadowaki H, Nishitoh H*. Endoplasmic reticulum quality control by garbage disposal. **FEBS J.** 286:232-240 (2018)
- ② Kadowaki H*, Satrimafitrah P, Takami Y, Nishitoh H*. Molecular mechanism of ER stress-induced pre-emptive quality control involving association of the translocon, Derlin-1, and HRD1. **Sci. Rep.** 8:7317 (2018)

2) [書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編 書籍名. 出版社, 発行地, 頁-頁, 発行年なし

[3-2] 学会発表

- ① 門脇寿枝, 西頭英起. 小胞体の予防的品質管理における新生鎖の翻訳制御.

第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11 月 28 日, 2018 年

- ② 門脇寿枝, 西頭英起. 小胞体の予防的品質管理における新規合成タンパク質の分解機構. 第 12 回小胞体ストレス研究会, 宮崎, 11 月 16 日, 2018 年
- ③ Kadowak H, Nishitoh H. Regulation of newly synthesized protein degradation in ER stress-induced pre-emptive quality control. **EMBO Workshop: Endoplasmic reticulum function in health and disease**, Lucca (Italy), 23rd October, 2018
- ④ Kadowak H, Nishitoh H. Translational regulation of newly synthesized protein in ER stress-induced pre-emptive quality control. 新学術領域 新生鎖の生物学国際会議 Proteins: From the Cradle to the Grave, 滋賀, 8 月 28 日, 2018 年
- ⑤ 門脇寿枝, 西頭英起. 小胞体の予防的品質管理における新規合成タンパク質の分解機構. 新学術領域 新生鎖の生物学 第 5 回若手ワークショップ, 蔵王, 5 月 15 日, 2018 年

[3-3] 成果資料等

なし

【4】 今後の課題等

今後は、PERK を介したミトコンドリア-小胞体間クロストークシグナルの活性化機構および現在作製中のミトコンドリア-小胞体間クロストークシグナル機能不全マウスを用いて生理的意義の解明を目指す。