

提出日：平成 29 年 5 月 18 日

平成 28 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	アミロイド線維がミトコンドリア膜融合反応に与える影響		
研究代表者	氏名	伴 匡人	
	所属機関名・部局名	久留米大学・分子生命科学研究所	
	職名	講師	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	後藤 祐児		
<p>ミトコンドリアは、外膜と内膜に囲まれた二重膜構造のオルガネラであり、融合と分裂を繰り返しながら、その形態や構造を変化させている。ミトコンドリアの融合・分裂は生命活動に必須の現象であり、それらの破綻は、神経変性疾患の発症と深く関与すると考えられている。哺乳動物の場合、外膜のダイナミン様 GTPase Mfn1/2 が外膜融合を、内膜のダイナミン様 GTPase OPA1 が内膜融合を促進する。哺乳動物では、これらの GTPase 群が階層的に機能すると考えられている。OPA1 は、ミトコンドリアの内膜融合の他に、ミトコンドリアの特徴的な膜構造であるクリステ構造の維持、ミトコンドリア DNA の安定化といったミトコンドリア機能の発現に於いて、重要な役割を持つ。OPA1 がどのようにこれらの機能に寄与するかは、ミトコンドリアのみならず細胞機能の維持の解明に於いても重要な研究課題であるが、OPA1 は 863 アミノ酸残基からなる比較的大型の蛋白質であることから、蛋白質科学手法に基づく研究が少なく、その物性解明が解決すべき課題として残されている。</p> <p>ミトコンドリアの機能発現の必須の現象であるミトコンドリア間の融合の詳細な分子機構を解明するために、融合を制御する蛋白質 L-OPA1 を蛋白質科学手法により解析した。蛍光色素で標識したミトコンドリア膜に見立てた人工脂質二重膜リポソームに L-OPA1 を挿入し、L-OPA1 プロテオリポソームを調製し、蛍光共鳴エネルギー移動の解消を利用した <i>in vitro</i> 膜融合アッセイを行った。その結果、L-OPA1 プロテオリポソームと L-OPA1 を含まないリポソーム間でも膜融合が起こることが明らかになり、L-OPA1 が他の膜融合に関わる GTPase とは全く異なる膜融合機構を持つことが示唆された。L-OPA1 プロテオリポソーム間の結合アッセイからは、異なる膜に存在する L-OPA1 間のトランスオリゴマーが形成した際は、膜融合が阻害されることが分かった。これらの結果から、L-OPA1 がミトコンドリア内でもたらず機能には、時空間により厳密に制御された脂質や L-OPA1 の分布が大きく寄与することが示唆された。また L-OPA1 のドメイン欠損変異体を用いた研究から L-OPA1 の CL との結合部位は、GTPase ドメインより C 末端側にあることが明らかになった。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp