

# 27V-am08

## 酵母発現系によるミトコンドリアカルシウムユニポーター (MCU) の構造機能解析

○山本 武範<sup>1,2</sup>, 大園 瑞音<sup>1,2</sup>, 山越 亮平<sup>1,2</sup>, 山田 安希子<sup>3</sup>, 廣島 佑香<sup>1</sup>, 寺田 弘<sup>4</sup>, 篠原 康雄<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>徳島大・先端酵素研, <sup>2</sup>徳島大・薬, <sup>3</sup>徳島大・菌, <sup>4</sup>新潟薬科大)

【目的】ミトコンドリアは細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵庫として機能し、 $\text{Ca}$  ホメオスタシスの維持に寄与している。一方で、ミトコンドリアへの過剰な  $\text{Ca}^{2+}$  蓄積は筋ジストロフィー症をはじめとする疾患の原因となる。近年、ミトコンドリアへの  $\text{Ca}^{2+}$  の取込みはカルシウムユニポーターと呼ばれる新規のイオンチャネル複合体により行われることが明らかになった。しかし、複合体を形成する個々のサブユニットの構造と機能は未だ不明な点が多い。本研究では、酵母発現系を用いて、カルシウムユニポーターのチャネル孔を形成するサブユニットと考えられている MCU (Mitochondrial calcium uniporter) に焦点を当て、その構造機能解析を行った。

【結果・考察】哺乳類と異なり酵母のミトコンドリアは  $\text{Ca}^{2+}$  取込み機能を有していない。このため、哺乳類のカルシウムユニポーターのサブユニットを発現させた酵母のミトコンドリアを用いて、特定のサブユニットの構造や機能を選択的に解析することができる。これまでに我々は、酵母にマウスの MCU を発現させることで酵母ミトコンドリアに  $\text{Ca}^{2+}$  取込機能を再構成できることを明らかにした。そこで本研究では、まずマウス MCU の様々な領域を欠損させ、 $\text{Ca}^{2+}$  取込機能に及ぼす影響を解析した。その結果、MCU に存在する coiled-coil 構造をとりうる二ヶ所の領域が  $\text{Ca}^{2+}$  取込機能に重要であることが分かった。次に、coiled-coil 構造の形成を阻害する点変異の導入が MCU の機能と合合状態に及ぼす影響を調べた。その結果、coiled-coil 構造の形成阻害は  $\text{Ca}^{2+}$  取込機能の消失および MCU のオリゴマー化阻害を誘起することが分かった。これらのことから、MCU の二ヶ所の coiled-coil 領域はそのオリゴマー化に関与しており、オリゴマー化により形成されたチャネル孔を介してミトコンドリア内に  $\text{Ca}^{2+}$  が取り込まれることが示唆された。