

A C T I V I T Y R E P O R T

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

オルガネラの
接触場の形成機構と
破綻による疾患

MAM におけるリン脂質代謝異常がもたらす疾患機構の解明



東京薬科大学 生命科学部
ゲノム病態医科学研究室・教授

深見 希代子



研究の要旨

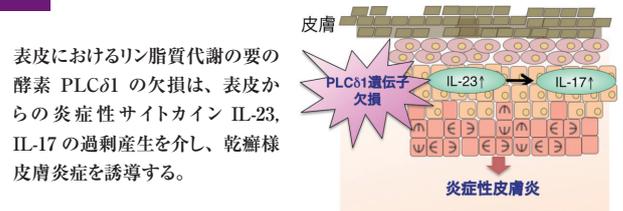
MAM における ER- ミトコンドリア間の Ca²⁺ の受け渡しには、イノシトール 1,4,5 三リン酸 (IP₃)R が関与し、ミトコンドリアの正常な機能維持に不可欠である。従ってイノシトールリン脂質代謝が、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たす事が示唆される。またミトコンドリアの機能破綻は多様な疾患に関与しており、炎症性皮膚疾患やがん細胞の悪性化においても、オルガネラの機能異常に起因する場合が予想される。そこで MAM におけるリン脂質代謝の調節機構を解析し、その異常がもたらす病態との関連性を検証する。

研究の概要

MAM における ER- ミトコンドリア間の Ca²⁺ の受け渡しはイノシトール 1,4,5 三リン酸 (IP₃)R を介して行われており、ミトコンドリアの正常な機能維持に必須である。こうしたことから、IP₃ 産生を司るイノシトールリン脂質代謝が、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たす事が示唆される。実際、イノシトールリン脂質代謝の要の酵素ホスホリパーゼ C(PLC) の1つ PLC δ 1 はミトコンドリアに存在が認められ、ミトコンドリアの Ca²⁺ 取り込みを調節することが報告されている。また、PLC の基質 PIP₂ をミトコンドリアで枯渇させるとミトコンドリアが分裂することが報告されており、PLC が MAM または MAM 近傍のミトコンドリア膜において PIP₂ の分解により IP₃ を産生し ER- ミトコンドリア間の Ca²⁺ の受け渡しなどの MAM の機能を制御している可能性が考えられる。

ミトコンドリアの機能破綻は多様な疾患に関与しており、炎症性皮膚疾患もその一つである。特に乾癬、アトピー性皮膚炎の発症・悪化にはインフラマソームの過剰活性化や ROS 過剰産生といったミトコンドリア機能異常に起因する現象が深く関与している。我々はこれまでに PLC δ 1 欠損マウスでは乾癬やアトピー性皮膚炎様の異常が引き起こされることを見出している。そこで本研究では第一に PLC δ 1 や PIPs 動態の異常により誘導される皮膚疾患等に MAM の機能異常 (ER- ミトコンドリア間の Ca²⁺ 受け渡し異常など) が介在する可能性を検証する事を目的とする。またがん細胞の悪性化においても、ER、ミトコンドリアなどのオルガネラの機能異常に起因する場合が予想される。そこで MAM におけるリン脂質代謝の調節機構を解析し、その異常がもたらす病態との関連性を検討する。

図 皮膚におけるリン脂質代謝の重要性



関連論文

1. Satow R., Hirano T., Batori R., Nakamura T., Murayama, Y., *Fukami K. (2014) Phospholipase C delta 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111:13505-13510 (査読有)
2. Nakamura Y., Kanemaru K., Kojima R., Hashimoto Y., Marunouchi T., Oka, N. Ogura T., Tanonaka K., *Fukami K. (2014) Simultaneous loss of phospholipase C δ 1 and phospholipase C δ 3 causes cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. *Cell Death & Disease* 5, e1215 doi:10.1038/cddis.2014.181 (査読有)
3. Hirano T., Satow R., Kato A., Tamura M., Murayama Y., Saya H., Kojima H., Nagano T., Okabe T., *Fukami K. (2013) Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. *Biochem. Pharmacol.* 86:1419-29. (査読有)
4. Kanemaru K., *Nakamura Y., Sato K., Kojima R., Takahashi S., Yamaguchi M., Ichinohe M., Kiyonari H., Shioi G., Kabashima K., Nakahigashi K., Asagiri M., Jamora C., Yamaguchi H., *Fukami K. (2012) Epidermal phospholipase C δ 1 regulates granulocyte counts and systemic interleukin-17 levels in mice. *Nature Commun.* 3:963, DOI:10.1038/ncomms1960 (査読有)
5. *Yamaguchi H., Yoshida S., Muroi E., Yoshida N., Kawamura M., Kouchi Z., Nakamura Y., Sakai R., Fukami K. (2011) Phosphoinositide 3-kinase signaling mediated by p110 α regulates invadopodia formation. *J. Cell Biol.* 193:1275-88 (査読有)
6. Hirata M., Suzuki M., Ishii R., Satow R., Uchida T., Kitazumi T., Sasaki T., Kitamura T., Yamaguchi H., Nakamura Y., *Fukami K. (2011) Genetic defect in phospholipase C δ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. *Diabetes* 60:1926-37 (査読有)