

MAMに存在する syntaxin17 の機能と関連疾患の解明



東京薬科大学 生命科学部
分子細胞生物学研究室教授

多賀谷 光男



研究の要旨

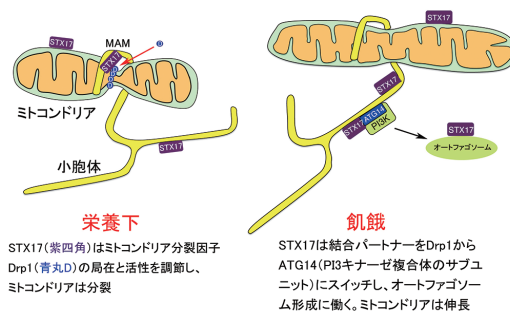
小胞体は様々なサブドメインを有するが、ミトコンドリアと接触する小胞体領域は MAM (mitochondria-associated membrane) と呼ばれている。MAM はカルシウムを介してミトコンドリア機能を調節し、またミトコンドリアと協調して脂質合成に関与することが知られていたが、近年、小胞体-ミトコンドリア接触部位は様々な重要な細胞機能を司る「場」であることが明らかとなりつつある。さらに、神経変性疾患の発症との関連も指摘されている。本研究では、小胞体-ミトコンドリア接触部位における syntaxin17 の役割および MAM 関連疾患への関与を検証する。

研究の概要

「細胞内発電所」であるミトコンドリアは DNA を持ち、半自立的に機能しているが、その働きは小胞体によって調節されている。ミトコンドリアと接触する小胞体領域である MAM は、カルシウムを放出してミトコンドリアの TCA サイクルを活性化し、またミトコンドリアと協調して脂質合成を行っている。近年、小胞体-ミトコンドリア接触部位はカルシウムの受け渡しや脂質合成に留まらず、様々な生理現象に関わっていることが判明しつつある。例えば、飢餓によって誘導されるオートファジー（自食作用）を司るオートファゴソームや、炎症性サイトカインであるインターロイキン 1 β の産生を司るインフラマソームは、小胞体-ミトコンドリア接触部位において形成される。また、従来、細胞膜に多く存在すると言われていたアルツハイマー病と関連する γ -セクレターゼは、MAM により多く存在し、MAM 機能の変化がアルツハイマー病の発症に関わっているという説が提唱されている。

syntaxin17 は膜融合を触媒する SNARE 分子の一つであるが、近年、このタンパク質がオートファゴソームとリソソームの融合に関与することが報告された。さらに最近、MAM においてオートファゴソーム形成にも関与することが示されている。オートファゴソーム形成においては、syntaxin17 は膜融合因子として働くのではなく、MAM においてホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ複合体のサブユニットである ATG14 の結合パートナーとして働く。我々は、栄養状態において syntaxin17 は膜融合活性非依存的にミトコンドリアの分裂を促進していることを見出した。また syntaxin17 が脂肪滴形成に関与し、さらにパーキンソン病関連タンパク質と相互作用していることも明らかにしている。これらの知見を基に、本研究では、小胞体-ミトコンドリア接触部位における syntaxin17 の役割および syntaxin17 と MAM 関連疾患との関わりを解明する。

図 小胞体-ミトコンドリア接触部位における syntaxin17 の役割



関連論文

1. Noda C, Kimura H, Arasaki K, Matsushita M, Yamamoto A, Wakana Y, Inoue H, *Tagaya M. (2014) Valosin-containing protein-interacting membrane protein (VIMP) links the endoplasmic reticulum with microtubules in concert with cytoskeleton-linking membrane protein (CLIMP)-63. *Journal of Biological Chemistry*. 289:24304-24313. (査読有)
2. *Tagaya M, Arakaki K, Inoue H, Kimura H. (2014) Moonlighting functions of the NRZ (mammalian Dsl1) complex. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2:25. (査読有)
3. He S, Ni D, Ma B, Lee JH, Zhang T, Ghozalli I, Pirooz SD, Zhao Z, Bharatham N, Li B, Oh S, Lee WH, Takahashi Y, Wang HG, Minassian A, Feng P, Deretic V, Pepperkok R, Tagaya M, Yoon HS, *Liang C. (2013) PI(3)P-bound UVRAG coordinates Golgi-ER retrograde and Atg9 transport by differential interactions with the ER tether and the Beclin1 complex. *Nature Cell Biology* 15:1206-1219. (査読有)
4. Arasaki K, Takagi D, Furuno A, Sohda M, Misumi Y, Wakana Y, Inoue H, *Tagaya M. (2013) A new role for RINT-1 in SNARE complex assembly at the trans-Golgi network in coordination with the COG complex. *Molecular Biology of the Cell*. 24:2907-2917. (査読有)
5. Wakana Y, Villeneuve J, van Galen J, Cruz-Garcia D, Tagaya M, *Malhotra, V. (2013) Kinesin-5/Eg5 is important for transport of CARTS from the trans-Golgi network to the cell surface. *Journal of Cell Biology*. 202:241-250. (査読有)