

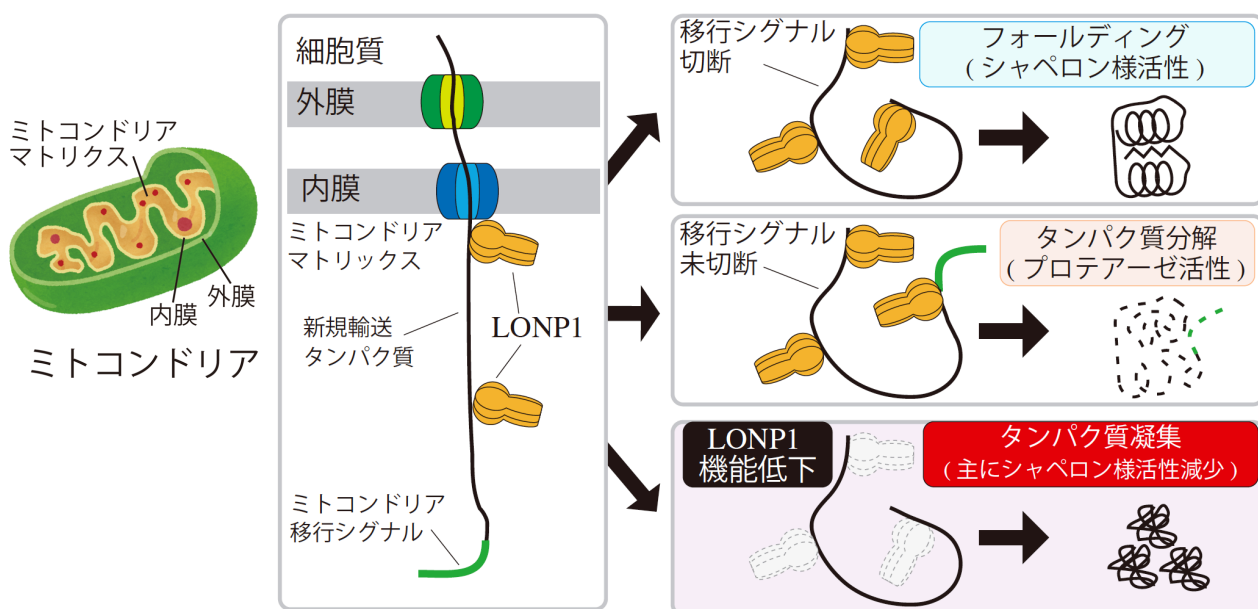


## ミトコンドリア内にタンパク質凝集体が生じるメカニズムを解明！ ～疾病治療や老化研究への応用を期待～

LONP1(※1)はミトコンドリアマトリクスに局在するプロテアーゼであり、また CODAS (脳・眼・歯・耳介・骨格) 症候群(※2) やミトコンドリア脳筋症(※3) の原因遺伝子であることが知られています。LONP1 の機能が低下した患者の細胞では、タンパク質がミトコンドリアマトリクス内で不溶化し凝集体を生じることが知られていますが、この凝集体が生じるメカニズムについては明らかにされていませんでした。

九州大学 大学院 医学研究院 基礎医学部門 臨床検査医学分野の松島雄一助教、康東天教授、前橋工科大学 工学部 生命情報学科の福地佐斗志教授らの研究グループは、LONP1 の機能が低下すると新規にミトコンドリアマトリクスへ輸送された特定のタンパク質が速やかに不溶化することを明らかにしました。また LONP1 の ATP 加水分解活性を介したシャペロン様活性(※4) が特定のタンパク質の可溶化に必要なこと、著しく不溶化するタンパク質には天然変性領域(※5) を多く持つ傾向があることを示しました。さらに、ミトコンドリア移行シグナルが切断されないまま輸送された新規輸送タンパク質は LONP1 によって速やかに分解されることも明らかにしました。このように LONP1 は特定の新規輸送タンパク質の可溶性に寄与する一方で、新規にミトコンドリアマトリクスに輸送された不良タンパク質の分解にも寄与することから、LONP1 は特定の新規輸送タンパク質にとって“門番”の役割を果たしていることを示しました(参考図)。本研究の成果は CODAS 症候群などの発症機序の解明や治療法を開発する上で基礎となる知見です。

本研究成果は、2021 年 8 月 16 日(月)午後 6 時(日本時間)に英国科学雑誌『Communications Biology』に掲載されました。



(参考図) 新規にミトコンドリアマトリクスに輸送された特定のタンパク質は“門番”である LONP1 が機能不全に陥ると不溶化する

研究者からひとこと：細胞内外の様々な場所でのタンパク質凝集が各種疾病を引き起こす原因であることが明らかになり、タンパク質凝集をターゲットにした治療法に注目が集まっています。さらに、近年ではタンパク質凝集は老化の原因の一つとも考えられています。タンパク質凝集のメカニズムを明らかにすることは、将来的にはタンパク質凝集をターゲットにした疾病や老化の治療法に結びつくと期待されます。

## 【用語解説】

### (※1) LONP1

ミトコンドリアマトリクスに局在するプロテアーゼであり、ATPase ドメインを持ちホモ 6 量体として機能する。

### (※2) CODAS (脳・眼・歯・耳介・骨格)症候群

発達遅延、白内障、異常な歯列形態と歯の萌出遅延、外耳の奇形、脊椎骨形成不全などを伴う稀な多発性先天異常症候群。

### (※3) ミトコンドリア脳筋症

ミトコンドリア機能が低下することが原因で、主に脳や筋肉などに異常をきたす病気。

### (※4) シャペロン様活性

タンパク質分子の正しい立体構造形成を補助しタンパク質凝集を防ぐ機能。

### (※5) 天然変性領域

タンパク質の中で特定の立体構造を持たない領域。

## 【論文情報】

タイトル: Mitochondrial Lon protease is a gatekeeper for proteins newly imported into the matrix

著者名: Yuichi Matsushima, Kazuya Takahashi, Song Yue, Yuki Fujiyoshi, Hideaki Yoshioka, Masamune Aihara, Daiki Setoyama, Takeshi Uchiumi, Satoshi Fukuchi and Dongchon Kang

掲載誌: Communications Biology

D O I : 10.1038/s42003-021-02498-z

## 【研究助成金情報】

本研究は、日本学術振興会科学研究費 (JP15H03096、JP17H01550、JP18H03180、JP18K19303、JP20H00530、JP21K19717) の支援を受けました。

## 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院 医学研究院 基礎医学部門

臨床検査医学分野 助教 松島 雄一(まつしま ゆういち)

Tel: 092-642-5752 Fax: 092-642-5772

Mail: matsush5@cclm.med.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

Tel: 092-802-2130 Fax: 092-802-2139

Mail: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp