

## ミトコンドリア酵素の誤局在が引き起こす『異所的代謝ストレス』 —細胞内局在破綻がもたらす新たな代謝異常の仕組み



研究者所属・職名：理学研究科・教授

ふりがな なかつかさ くにお  
氏名：中務 邦雄

分子レベルから細胞レベルの  
生物学およびその関連分野

### 主な採択課題：

- 基盤研究(B) 「微生物におけるユビキチン修飾を介した脂質代謝・エネルギー代謝のストレス応答機構」(2023-2026)
- 学術変革領域研究(A) 「タンパク質半減期の網羅測定を軸とした細胞の栄養応答・適応機構の解析」(2024-2025)

分野：分子細胞生物学

キーワード：タンパク質分解、ミトコンドリア、代謝、クエン酸回路、出芽酵母

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

細胞のエネルギー産生を担うミトコンドリアは、多数の代謝酵素を内包し、細胞の恒常性維持に不可欠な小器官である（図1）。その機能の低下は、老化や神経変性疾患など、さまざまな病態の発症と深く関係していることが知られている。近年、こうした病態の一因として、ミトコンドリアへのタンパク質輸送異常が注目されている。しかし、誤ってミトコンドリア外に局在した酵素が、細胞全体の機能にどのような影響を及ぼすのかは、これまで明らかにされていない。本研究では、このような「誤局在タンパク質」がどのように細胞機能を乱すのか、その分子機構を解明することを目的とする。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

酵母をモデル生物として、ミトコンドリアで働く主要な代謝酵素クエン酸合成酵素をあえてミトコンドリア外に局在させる遺伝子改変を行った。その結果生じる細胞の代謝変化や増殖抑制の要因を、タンパク質分解経路の解析・構造解析・代謝プロファイリングなど多角的に検証した。

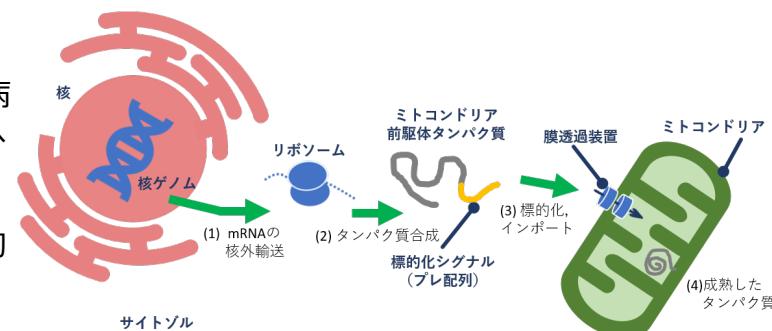


図1 ミトコンドリアへのタンパク質輸送

## ミトコンドリア酵素の誤局在が引き起こす『異所的代謝ストレス』—細胞内局在破綻がもたらす新たな代謝異常の仕組み

分子レベルから細胞レベルの生物学およびその関連分野

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

誤ってサイトゾルに局在したクエン酸合成酵素は、SCF<sup>Ucc1</sup>複合体によりユビキチン化され、プロテアソームで分解されることを見出した。構造解析の結果、Ucc1は一次配列上の特定モチーフではなく、酵素が活性型立体構造をとる際に露出する分子表面を認識していることが明らかになり、Fボックスタンパク質の新しい基質認識原理を示した（図2）。さらに、誤局在した酵素がサイトゾルで本来とは異なる場所で代謝反応を進め、クエン酸を過剰に生成して代謝バランスを崩す現象を発見した。このような「本来の場所以外での酵素活性による代謝異常」を“異所的代謝ストレス（ectopic metabolic stress）”と名付け、ミトコンドリア機能不全が細胞障害を引き起こす新しい仕組みとして提唱した（図3）。

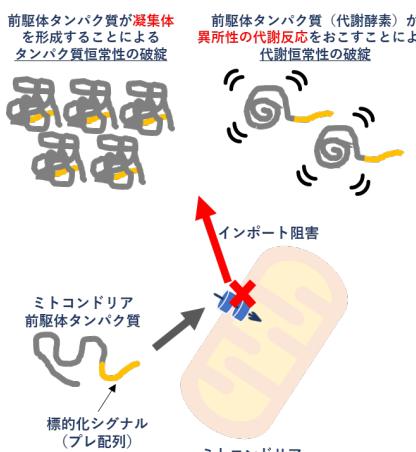


図3 ミトコンドリア酵素による異所性代謝ストレスの概念図

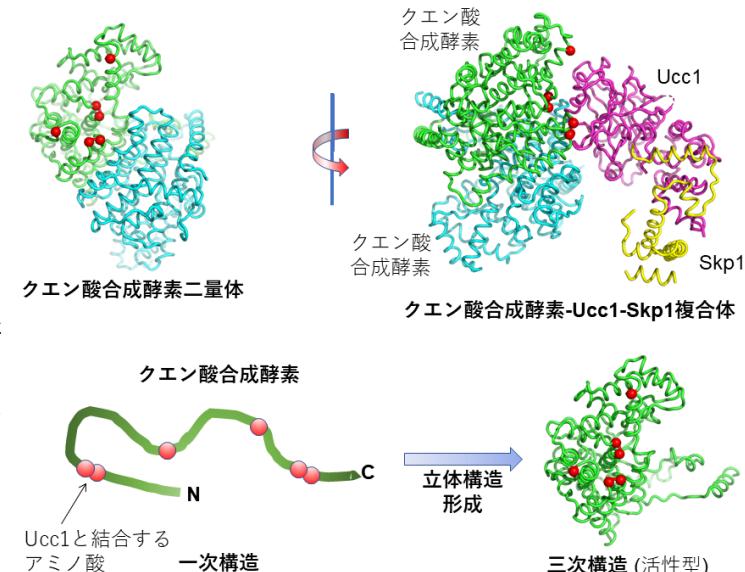


図2 Ucc1によるクエン酸合成酵素の認識機構

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

今後は、他のミトコンドリア酵素でも同様の異所的代謝ストレスが起こるかを体系的に検証し、細胞がこれにどう対処するかを明らかにすることを目指す。また、この現象が神経変性疾患や加齢に伴う代謝異常の発症機構にどのように関与するかを探ることで、新しい疾患理解や治療標的の発見につながる可能性がある。本研究は、細胞内局在の破綻が代謝恒常性に与える影響を理解する上で、新たな枠組みを提供するものである。