

ミトコンドリア機能に必須の脂質「カルジオリピン」合成の鍵を握る酵素（CDP-ジアシルグリセロール合成酵素）の発見

要約

名古屋大学大学院理学研究科の生物化学研究室（遠藤斗志也教授）では、ミトコンドリアの内膜のタンパク質 Tam41 が、ミトコンドリアの機能に必須のリン脂質であるカルジオリピン合成の鍵を握る酵素（CDP-ジアシルグリセロール（CDP-DAG）合成酵素）であることを発見しました。九州大学大学院理学研究院，産業技術総合研究所生命情報工学研究センターとの共同研究で、准教授の田村康，大学院生の原田佳宗らによる研究成果です。

ヒトや酵母などの真核生物の細胞内には、ミトコンドリアをはじめとする膜で仕切られた細胞内小器官がつくられています。それらが正しく働くためには、各小器官に独自のタンパク質が運ばれ、独自のリン脂質組成が確保されることが重要です。カルジオリピンは、ミトコンドリアだけに存在する、ミトコンドリアの機能に必須のリン脂質ですが、その合成の鍵を握るのが中間体リン脂質の CDP-DAG を合成する酵素です。今回私たちは、このミトコンドリアにおける CDP-DAG 合成酵素の正体が、以前発見したミトコンドリアの内膜タンパク質複合体のメンテナンスに関わる Tam41 というタンパク質であることを見いだしました。

この酵素は、エネルギー産生を担い、老化や健康とも深く関わるミトコンドリアの機能維持の仕組みを、脂質組成という観点から考えるうえできわめて重要なタンパク質といえます。

この研究成果は、2013年4月25日に学術雑誌『Cell Metabolism』（『Cell』の姉妹誌）電子版に掲載されます。

解説（一般向け）

ヒトや酵母などの真核生物の細胞内には、ミトコンドリアをはじめとする膜で仕切られた細胞内小器官がつくられています。これらの小器官が正しく働くためには、各小器官に独自のタンパク質が運ばれ、独自のリン脂質組成が確保されることが重要です。リン脂質は小器官の膜構造をつくるために必要で、その膜で働く膜タンパク質の機能を調節します。たとえば、生命活動に必須のエネルギー産生を担う小器官ミトコンドリアでは、特徴的なリン脂質であるカルジオリピンがミトコンドリア膜に分配されることが、その膜上で各種膜タンパク質が働くために必須です。

リン脂質の生合成に関わる酵素は、不思議なことにミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体など様々な小器官に分布しています。カルジオリピンはミトコンドリアだけに存在するリン脂質なのでそれに関わる酵素もミトコンドリアの内膜に存在します。しかしカルジオリピン合成の材料となる前駆体リン脂質 CDP-ジアシルグリセロール (CDP-DAG) は、小胞体で合成されたホスファチジン酸がわざわざミトコンドリアの内膜まで輸送されてから、内膜で CDP-DAG 合成酵素によって CTP と反応して合成されます。これまで CDP-DAG を合成する CDP-DAG 合成酵素として、出芽酵母では Cds1 という酵素が知られており、この酵素が小胞体とミトコンドリアという異なる小器官で機能すると考えられてきました。しかし私たちは、同一のタンパク質が小胞体膜とミトコンドリア内膜の両方に存在する例はほとんど知られていないことから、この考え方はおかしいのではないかと考えました。

そこで、高純度に精製した酵母ミトコンドリアと小胞体を用いて、CDP-DAG 合成活性と Cds1 の局在を調べたところ、ミトコンドリアにも小胞体にも CDP-DAG 合成活性は見いださせるものの、Cds1 は小胞体にだけ存在することがわかりました。それではミトコンドリアでカルジオリピン合成の材料を作り出す、Cds1 とは異なる CDP-DAG 合成酵素とは何なのでしょう。ミトコンドリアの CDP-DAG 合成酵素が働かなくなると、前駆体のホスファチジン酸が蓄積し、カルジオリピンが合成されないためミトコンドリア機能が低下し、細胞増殖にも阻害が生じることが予想されます。欠失したときにこうした現象を引き起こすミトコンドリア内膜のタンパク質として、当研究室で以前発見した Tam41 というタンパク質が浮上しました。Tam41 が欠損すると、カルジオリピン量が激減し、ホスファチジン酸が増え、内膜のタンパク質輸送装置 TIM23 複合体が不安定化し、ミトコンドリアのエネルギー産生機能や酵母細胞の増殖に阻害が起こります。そこで、大量培養した酵母細胞から Tam41 を精製し、CDP-DAG 合成活性を直接測

定したところ、Tam41 にその酵素活性があること、Tam41 が機能しない変異体を精製すると CDP-DAG 合成活性も失われていることがわかりました。

こうして、ミトコンドリアでカルジオリピン合成経路の最後のミッシングリンクとして長年不明であったミトコンドリア版 CDP-DAG 合成酵素の正体が、Tam41 であることが突き止められることとなりました。ミトコンドリア機能はエネルギー産生だけでなく、老化や健康とも深く関わっており、またカルジオリピン合成経路の酵素が欠損するとヒトの病気につながる例も知られていることから、Tam41 は今後ヒトの健康を考える上でも重要な酵素であると言えます。

小胞体とミトコンドリアという起源が異なる小器官に、同一の機能を持つ異なる酵素 Cds1 と Tam41 が存在する事実は、リン脂質の生合成経路や輸送経路がどのように確立したのか、という進化的な観点からも興味深い発見です。アミノ酸配列を解析すると、Cds1 は真核生物にも細菌などの原核生物にも広く保存されていますが、Tam41 は真核生物にはよく保存されているものの、原核生物ではミトコンドリアの祖先にあたる α プロテオバクテリアの仲間だけにしか見つかりません。かつて Cds1 を持つ真核生物の祖先の細胞が Tam41 を持つ α プロテオバクテリアを飲み込み、 α プロテオバクテリアがミトコンドリアに変化して真核生物が生まれたと考ええると、長い進化の過程で真核生物は CDP-DAG を小胞体とミトコンドリアの間で輸送する道を選ばず、小胞体とミトコンドリアという異なる場所で専用の CDP-DAG 合成酵素を用いて別々に CDP-DAG を合成する道を選んだこととなります。細胞内の異なる場所で、わざわざ別の酵素を用いて CDP-DAG を合成することが細胞にとってどんな利点があったのか、進化的な観点からも興味深い発見です。

論文名

“Tam41 is a CDP-diacylglycerol synthase required for cardiolipin biosynthesis in mitochondria”
(Tam41 はミトコンドリアのカルジオリピン生合成に必要な CDP-ジアシルグリセロール合成酵素である)

Yasushi Tamura, Yoshihiro Harada, Shuh-ichi Nishikawa, Koji Yamano, Megumi Kamiya, Takuya Shiota, Takuya Kuroda, Osamu Kuge, Hiromi Sesaki, Kenichiro Imai, Kentaro Tomii, and Toshiya Endo, *Cell Metabolism* (in press)

