

疾患ゲノム研究センター

第5回交流セミナー

2011年3月14日(月)

午後4時~5時

Institute for Genome Research  
The University of Tokushima

交流テーマ

## ミトコンドリアからの シトクロムc放出機構

山本 武範

蛋白質発現分野・助教

ミトコンドリアは長らく生体内でのエネルギー変換の場として捉えられてきた。しかし、 $\text{Ca}^{2+}$ がミトコンドリアに添加されると、内膜の透過性が上昇する「透過性遷移」と呼ばれる現象が誘起され、膜間領域に存在するシトクロムcが細胞質に放出されること、さらに放出されたシトクロムcがアポトーシスの引き金を引くことが報告され、ミトコンドリアが持つ細胞死の制御という全く別の一面が明らかになってきた。しかし、透過性遷移に伴いシトクロムcがどのようにして外膜を透過し、細胞質に放出されるのかという問題については明らかになっていない。

これまでに我々はカリウムイオノフォアとして知られるバリノマイシンが、ミトコンドリアに透過性遷移を誘起することなくシトクロムcを放出させることを見出し、シトクロムc放出機構に多様性があることを示した。そこで、バリノマイシンを添加したミトコンドリアと $\text{Ca}^{2+}$ を添加したミトコンドリアにおいて膜の状態がどのように異なるかを理解する目的で、それぞれのミトコンドリアから放出されるタンパク質のプロテオーム解析を行った。その結果、バリノマイシンが膜間領域に存在するタンパク質を放出させるのに対し、 $\text{Ca}^{2+}$ は膜間領域だけでなく内膜に囲まれた領域に存在するタンパク質をも放出させることが明らかになった。さらに、いずれの化合物を添加した場合にも、放出されたタンパク質に選択性は認められなかった。このことは、バリノマイシンを添加したミトコンドリアでは外膜のみが壊裂しているのに対し、 $\text{Ca}^{2+}$ を添加したミトコンドリアでは内膜と外膜ともに壊裂していることを示唆し、いずれの場合にもシトクロムcは外膜にできた亀裂から細胞質に漏出するものと考えられる。また、さらなる解析から、シトクロムcはコハク酸のような呼吸鎖の基質分子が存在する場合にのみミトコンドリアから漏出することも明らかになった。以上のことから、ミトコンドリアからのシトクロムcの放出には、外膜の壊裂に加えて内膜の呼吸鎖の状態が深く関与していると考えられる。

