




## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 49 号	氏 名	大 園 瑞 音
審査委員	主 査	小 暮 健 太 朗	
	副 査	篠 原 康 雄	
	副 査	山 崎 尚 志	

## 学位論文題目

ミトコンドリアカルシウムユニポーターのコイルドコイルドメインの構造機能解析。

## 審査結果の要旨

ミトコンドリアは細胞内でエネルギー変換の場として機能するだけでなく、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の制御も行っている。ミトコンドリアによる  $\text{Ca}^{2+}$ 取込み機構は永らく不明であったが、近年の研究によってカルシウムユニポーターを構成する複数のサブユニットが同定されてきた。本研究ではカルシウムユニポーターのチャネル孔を形成すると考えられている MCU という代表的なサブユニットに注目して、そのドメイン構造と機能解析を行った。

実験系としては、カルシウムユニポーター遺伝子を持たない酵母のミトコンドリアに、MCU の様々な欠損変異体を発現させるという手法を採用した。解析の結果、MCU の CC1 と CC2 という 2 つのコイルドコイルドメインと呼ばれる領域を欠損させると  $\text{Ca}^{2+}$ 輸送機能が消失することが判明した。次に MCU のコイルドコイルドメインが他のサブユニットとの相互作用に重要であるのかどうかを検討する目的で、MCU が相互作用している MCUR1 や EMRE の非存在下で、MCU のコイルドコイルドメインの必要性を検討した。その結果、これらのサブユニットの非存在下でも MCU のコイルドコイルドメインが活性発現に必要であることが判明し、MCU のコイルドコイルドメインは MCU の分子内もしくは分子間相互作用に重要であることが判明した。最近カルシウムユニポーターについて、5 量体であるという報告と 4 量体であるという 2 つの異なる立体構造モデルが提唱されたので、いずれの構造が自分たちの結果と合致するか検討したところ、4 量体モデルであれば実験で観察された 2 つのコイルドコイルドメインの相互作用が説明できることが判明した。

以上、本研究で得られた知見は永らく不明であったミトコンドリアのカルシウムユニポーターの構造と機能の理解を深めるものであり、学位論文として妥当であると結論した。