

## 45. StarD7 がミトコンドリアのリン脂質恒常性, 呼吸活性, 形態形成において果たす役割の解明

<sup>1)</sup> 生化学

<sup>2)</sup> UCLA デヴィット・ゲフィン医科大学院  
堀端康博<sup>1)</sup>, 安戸博美<sup>1)</sup>, Peixiang Zhang<sup>2)</sup>,  
Laurent Vergnes<sup>2)</sup>, 青山智英子<sup>1)</sup>, 伊藤雅彦<sup>1)</sup>,  
Karen Reue<sup>2)</sup>, 杉本博之<sup>1)</sup>

【目的】細胞膜やオルガネラ膜は, リン脂質を最小単位とする脂質二重膜で構成されている. とくところが多いオルガネラは, 自身に必要なリン脂質を生合成することができず, リン脂質合成器官である小胞体やゴルジ体からの供給に依存している. ミトコンドリアにおいても, 主要な構成リン脂質はホスファチジルコリン (PC) であるが, ミトコンドリア自身は PC を合成することができない. そのため小胞体などからの供給が必要であるが, PC がどのようにミトコンドリアへ輸送されているかの分子機構は不明のままである. これまで我々は, PC をミトコンドリアへ輸送する新規タンパク質 StarD7 を先駆けて発見した. 本研究では, 本タンパク質がミトコンドリアの PC や機能ならびに形態形成において果たす役割を解析した.

【方法】StarD7 がノックアウトされた HEPA-1 細胞 (マウス肝癌由来の細胞株) を CRISPR/Cas9 システムを用いて樹立した. この細胞からミトコンドリアを回収し, LC-MS/MS を用いてリン脂質を定量した. さらにミトコンドリアの機能を生化学的手法で調べるとともに, 電子顕微鏡で形態を観察した.

【結果】ノックアウト細胞では, ミトコンドリアの PC 量の減少, 酸素消費の低下, 生細胞中でのミトコンドリア複合体 I~IV の活性の低下, 細胞内 ATP や細胞増殖の低減, 複合体 IV の不安定化, 内部クリステ構造の消失が見られた.

【考察・結論】StarD7 はミトコンドリアの PC 組成の維持を行う重要な脂質輸送分子であり, その破綻はミトコンドリアの形態異常や機能不全を引き起こすことが判明した. つまり, StarD7 はミトコンドリアの健全性になくってはならない分子であることが示唆された.

## 46. L 型アミノ酸トランスポーター 1 および 2 による BNCT 増感物質

### 4-boronophenylalanine 輸送

<sup>1)</sup> 獨協医科大学医学部 薬理学

<sup>2)</sup> 千葉大学大学院医学研究院 薬理学  
森田亜州華<sup>1)</sup>, Jutabha Promsuk<sup>1)</sup>, 野原正勝<sup>1,2)</sup>,  
林啓太郎<sup>1)</sup>, 大内基司<sup>1)</sup>, 大谷直由<sup>1)</sup>,  
安西尚彦<sup>1,2)</sup>, 藤田朋恵<sup>1)</sup>

【背景】ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は, 腫瘍細胞特異的にホウ素-10 を取り込ませることで非侵襲的に腫瘍細胞の選択的な破壊が期待される新たな癌の治療法である. ホウ素運搬仲介物質として 4-boronophenylalanine (BPA) が用いられており, BPA は L 型アミノ酸トランスポーター (LATs) により輸送される. LATs は 4 つのアイソフォームを持つが, LATs による BPA の選択性は明らかでない.

【目的】LATs のアイソフォーム別に BPA の相互作用と輸送の機序を解析する.

【方法】アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて, LATs の既存の基質輸送に対し BPA が相互作用を示すか検討した. さらに, LC/MS-MS を用いて BPA 負荷後の LATs 発現卵母細胞内 BPA を測定した. BPA は, D-BPA, L-BPA, D- と L- の等量混合物である DL-BPA を用いた.

【結果】L および DL-BPA は共に LAT1, LAT2 と高い相互作用を示したが, D-BPA との相互作用は低かった. また, BPA の構造によらず LAT3 と LAT4 は相互作用を示さなかった. LC/MS-MS 解析では, L および DL-BPA は LAT1 と LAT2 によって細胞内に輸送されることが明らかとなった.

【結語】BPA は LAT1 に特異的な基質ではなく, BNCT におけるホウ素運搬仲介物質として最適ではないと考えられる. より選択性の高い LAT1 の基質が今後の臨床試験に必要である.

(研究助成: 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業)