

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

¹⁾ 生化学

²⁾ UCLA デヴィット・ゲフィン医科大学院
堀端康博¹⁾, 安戸博美¹⁾, Peixiang Zhang²⁾,
Laurent Vergnes²⁾, 青山智英子¹⁾, 伊藤雅彦¹⁾,
Karen Reue²⁾, 杉本博之¹⁾

【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
ころが多くオルガネラは, 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

¹⁾ 獨協医科大学医学部 薬理学

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院 薬理学
森田亜州華¹⁾, Jutabha Promsuk¹⁾, 野原正勝^{1,2)},
林啓太郎¹⁾, 大内基司¹⁾, 大谷直由¹⁾,
安西尚彦^{1,2)}, 藤田朋恵¹⁾

【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)