

**【目的】** 細胞内における膜タンパク質のオルガネラ局在は各々に特異的な因子や経路によって厳密に制御され、正しい局在化 (targeting) に失敗した膜タンパク質は速やかに分解されると考えられてきた。しかし近年、膜タンパク質が本来とは異なるオルガネラへと誤局在する現象が数多く報告され、膜タンパク質の局在制御に関わる「新たなシステム」の存在が示唆されている。実際に、これまでの解析からミトコンドリア外膜に存在する AAA-ATPase の Msp1 はミトコンドリアに誤局在した TA (Tail-Anchored) タンパク質を外膜から引き抜き、ER へと再配送することが明らかとなった。一方、ER 膜に存在する P-ATPase の Spf1 も TA タンパク質の引き抜き活性を有し、Spf1 の欠損は本来ミトコンドリアに局在すべき TA タンパク質の ER 誤局在を引き起こすことが知られており、ER においても ATPase を介した「膜タンパク質の再配送機構」が存在することが推測される。本研究は、著者らのグループが見出した ATPase による「膜タンパク質の再配送機構」をもとに、ER に存在する P-ATPase の Spf1 に着目し、ER-ミトコンドリア間における ATPase を介した膜タンパク質の引き抜きによる再配送が膜タンパク質の正しい細胞内分布を実現する「新たな局在制御システム」について探究する。

**【方法】** 出芽酵母を用いて Spf1 の欠損株および内在性のミトコンドリア外膜タンパク質を蛍光タンパク質の付加によって可視化した株を作製し、蛍光顕微鏡による観察を行うことで、Spf1 の欠損によって ER 誤局在が生じるミトコンドリア外膜タンパク質の探索を行った。また、これまでに著者らのグループが確立した目的タンパク質の選択的誘導発現系を用い、Spf1 による膜からの引き抜きを介した膜タンパク質の再配送について、Spf1 の発現依存的な ER 誤局在タンパク質の局在移行の検証を行った。

**【結果】** Spf1 の欠損はミトコンドリア外膜に存在する TA タンパク質だけでなく、N アンカー型膜タンパク質の ER 誤局在をも引き起こし、Spf1 の再発現は ER に誤局在したミトコンドリア外膜タンパク質をミトコンドリアへと再配送することが確認された。これらの知見から、一部のミトコンドリア外膜タンパク質は ER への局在化 (誤局在) を可能とし、ER に誤局在したミトコンドリア外膜タンパク質は Spf1 による引き抜きを介してミトコンドリアへと再配送されることで正しい細胞内分布を実現する新たな局在制御システムが存在することが示唆された。

ER-ミトコンドリア間における ATPase を介した膜タンパク質の再配送機構

