

代謝生理化学講座 専任講師

大場 陽介

オオバ ヨウスケ

博士 (薬科学)

Senior Assistant Professor
Division of Physiological Chemistry
and Metabolism

OHBA Yohsuke

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質生物学 / リポミクス /
ミトコンドリア

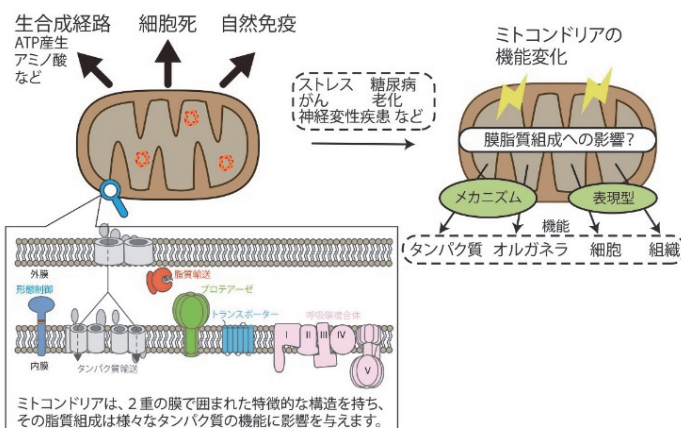
Lipid biology / Lipidomics /
Mitochondria

研究概要

生体膜脂質クオリティによる細胞機能制御

真核生物の細胞内には生体膜で包まれた多種多様なオルガネラ (ミトコンドリア、小胞体、リソソームなど) が存在します。細胞内オルガネラはそれぞれ異なる特徴的な膜脂質組成を持つことが知られており、その組成は各オルガネラの機能と密接に結びついていると考えられています。私はその中でも特にミトコンドリアというオルガネラに着目しています。ミトコンドリアは二重の脂質膜を持つユニークな構造を持ったオルガネラであり、ATP産生のみならず、細胞死、免疫応答、代謝制御など、細胞の多彩な機能に関わることが知られており、ミトコンドリアの機能低下と、がん、代謝性疾患、神経変性疾患など多くの疾患や老化との関連が数多く報告されています。このことから、オルガネラの膜脂質クオリティを理解することは、疾患や老化のメカニズムの解明、創薬標的の創出にもつながると期待されます。そこで私たちは、細胞内オルガネラの単離技術と、標的分子を特定せず網羅的に脂質分子を検出することができる脂質解析技術 (ノンターゲットリポミクス) を組み合わせることで、オルガネラの脂質環境をスループット良く観測し、そこからオルガネラ脂質とそこに局在するタンパク質の機能やオルガネラ、細胞、組織の機能との関わりを分子レベルで明らかにすることを目指しています。また、ノンターゲット解析の強みを活かしてオルガネラ特異的な新規機能脂質の探索および同定にも挑戦し、その生成経路を解明し、遺伝学的介入により生物学的意義を解き明かします。

Intracellular organelles, such as mitochondria, lysosome, and ER, have their own membrane lipid composition, which determine the identity and function of each organelle. The maintenance of each organelle function is crucial for cellular integrity and tissue homeostasis. For instance, mitochondria are involved in not only energy production but multiple cellular events including apoptosis and innate immunity. Disruption of mitochondrial function is known to play a key role in the pathology of several diseases such as neurodegeneration and cancer and also aging, highlighting the importance of the homeostasis of the organelle. Therefore, understanding the membrane lipid quality of organelles leads to elucidate the mechanisms of multiple diseases and aging. In order to understand the organelle quality control from the lipid point of view, we apply the combination of rapid organelle isolation technic and untargeted lipidomics analysis. With these, we will observe the membrane lipid composition within the organelle, and elucidate the relationship between the organelle specific lipid environment and the function of the localized protein and organelle itself. Furthermore, by taking advantage of untargeted lipidomics technic, we will try to identify an organelle specific bioactive lipid which regulates the fate of the organelle.



ミトコンドリアの機能と環境による影響

主な論文

- 1) Patron, M. et al. "Regulation of mitochondrial proteostasis by the proton gradient." *The EMBO Journal* e110476 (2022).
- 2) MacVicar, T.* and Ohba, Y.* at al. "Lipid signaling drives proteolytic rewiring of mitochondria by YME1L." *Nature* 575, 361-365 (2019). *: co-first author.
- 3) Saita, S. et al. "PARL partitions the lipid transfer protein STARD7 between the cytosol and mitochondria." *The EMBO Journal* e97909 (2018).
- 4) Ohba, Y. et al. "Mitochondria-type GPAT is required for mitochondrial fusion." *The EMBO Journal* 32, 1265-1279 (2013).