

平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成24年 4月 27 日現在

研究代表者 氏名	三原 勝芳	所属研究機関・ 部局・職	九州大学・大学院医学研究院・特任教授
研究課題名	ミトコンドリアの生合成と形態制御の分子機構		
課題番号	14002007		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 三原 勝芳（九州大学・大学院医学研究院・特任教授） 研究分担者 石原 直忠（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教） 小宮 徹（長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・准教授）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成14年度	98,000 千円
平成15年度	89,000 千円
平成16年度	99,000 千円
平成17年度	74,000 千円
平成18年度	56,000 千円
総計	416,000 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

申請者は当該研究終了の前年(2006年)に定年退職したが、キャンパス内に小さなスペースをレンタルしミトコンドリア融合・分裂機構解析に絞り無給で研究を継続し現在に到っている。

哺乳類ミトコンドリアの融合・分裂の調節には4種類の高分子量 GTPase が関わる：外膜に結合しその融合に関わる Mfn1, Mfn2、内膜融合とクリステ構造維持に関わる OPA1、細胞質からミトコンドリアにリクルートされて分裂を行う Drp1 である。我々は当該研究期間中にミトコンドリア外膜及びER膜の生合成機構解析[*被引用総数 487]に加え、ミトコンドリア外膜の融合因子 Mfn1, Mfn2 の同定と融合反応における両者の関与機構の解明 (*BBRC* 2003, *105; *JB* 2003, *101; *JCS* 2004, *157)、内膜融合とクリステ構造維持に関わる GTPase OPA1 のプロセッシングを介した活性調節機構の発見 (*EMBO J.* 2006, *169)、アポトーシスシグナルを受けた内膜 AIF のプロセッシングと Mt 外への放出 (*EMBO J.* 2005, *144)、Mfn1, 2 の活性を調節する必須因子 MIB の同定 (*JCS* 2006, *29) などを行い、研究を開始して短期間にもかかわらずミトコンドリアダイナミクス調節の分野で高く評価される成績を挙げた。

研究期間終了の後もこれを継続し、

- (1) 細胞周期進行過程におけるミトコンドリア形態変化と娘細胞への分配を解析し、M期において Cdk1/cyclin B が Drp1 の Ser858 をリン酸化することで Drp1 が活性化されミトコンドリアに集積してそれを分裂させることを発見した(*JBC* 2007, *155)。これは Drp1 の翻訳後修飾による機能調節を初めて示したのものとして注目されている。
- (2) DRP1 の KO マウス (全身、脳) の作出に成功し、Drp1 が胚発生とシナプス形成に必須である事を見いだしてミトコンドリア分裂反応の高次機能調節への関与を初めて明らかにした (*NCB* 2009, *79)。
- (3) 酵母ミトコンドリア分裂からの類推によって哺乳類においてもミトコンドリア外膜の Fis1 が Drp1 の受容体として働くものと信じられていたが、我々は Fis1 ではなく外膜の Mff が本来の受容体であることを明らかにした。これは Drp1 の反応機構解明への重要な一步となる発見として評価されている (*JCB* 2010, *25)。では哺乳類ミトコンドリアのダイナミクス調節における Fis1 の機能は何か? 今後詳細に解析を進める必要があるが、その一環として現在 Fis1 に結合する細胞質因子 TBC1D15(Ran GAP)を見いだし解析を行っている (投稿中)。
- (4) Mff conditional KO マウスの作出が最終段階に到っている。
- (5) 久留米大学分子生命科学研究所石原直忠教授、九州大学医学部野村政壽講師との協同研究で以下の各組織について Drp1 KO マウスを作成し解析を進めている：膵臓β細胞 (2型糖尿病の症状; 投稿準備中)、心筋 (心筋梗塞による死)、卵細胞 (卵成熟停止)、骨格筋、および肝臓。
- (6) Drp1 によるミトコンドリア分裂の機能面での解析にくらべ、分裂の反応機構解析が疎かにされてきた: Drp1 がどのようにして外膜の Mff にリクルートされ、ミトコンドリアに巻き付き、さらに GTP の加水分解に依存して膜を切断するのかについて細胞レベル、semi-intact 細胞、ならびに in vitro 系を用い、電顕、光顕による観察を併用して解析を行っている。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

発表論文

1. K. Tanaka et al. (2011) KLP6: a newly identified kinesin that regulates the morphology and transport of mitochondria in neuronal cells. *J. Cell Sci.* **124**, 2457-2465. | *"In this issue" ibid.* e1402.
2. H. Otera et al. (2010) Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. *J. Cell Biol.* **191**, 1141-1158. *"In Focus" ibid.*1045 | Cover Image
3. Ishihara et al (2009) Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nature Cell Biol.* **11** 958-966.
4. T. Sato and K. Mihara (2009) Topogenesis of mammalian Oxa1, a component of the mitochondrial inner membrane export machinery. T. Sato and K. Mihara (2009) *J. Biol. Chem.* **284**, 14819-14827.
5. S. Tamai et al. (2008) Characterization of a mitochondrial protein LETM1 that maintains the mitochondrial tubular shapes and interacts with an AAA-ATPase BCS1. *J. Cell Sci.* **121**, 2588-2600.
6. H. Kato and K. Mihara (2008) Identification of Tom5 and Tom6 in the preprotein translocase complex of human mitochondrial outer membrane. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **369**, 958-963.
7. T. Oka et al. The mitochondrial protein MICS1 regulates cristae organization and apoptotic release of cytochrome c. (2008) *Mol. Biol. Cell* **19**, 2597-2608.
8. Ichishita et al. (2008) An RNAi screen for mitochondrial proteins required to maintain the morphology of the organelle in *C. elegans*. *J. Biochem.* **143**, 449-454. *JB 論文賞*
9. J. Kinoshita et al. (2007) Identification and characterization of a new Tom40 isoform, a central component of mitochondrial outer membrane translocase. J. Kinoshita. *J. Biochem.* **141**, 897-906.
10. N. Taguchi et al. (2007) Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. (2007) *J. Biol. Chem.* **282**, 11521-11529.
11. H. Otera et al (2007) A novel insertion pathway of mitochondrial outer membrane proteins with multiple transmembrane segments. *J. Cell Biol.* **179**, 1355-1363.

総説

1. Regulation and physiologic function of GTPases in mitochondrial fusion and fission in mammals. N. Ishihara, H. Otera, T. Oka, and K. Mihara (2012) Invited Forum Review Article in *Antioxidants & Redox Signaling*, in press
2. Mitochondrial dynamics: functional link with apoptosis. H. Otera and K. Mihara (2012) Invited Review Article. *International J. Cell Biology*, in press
3. Discovery of the membrane receptor for mitochondrial fission GTPase Drp1. H. Otera and K. Mihara (2011) Invited Review Article. *Small GTPases*, **2(3)**, 167-172.
4. Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics. Hidenosi Otera and

Kayssuyoshi Mihara (2011) Invited review article in *J. Biochem.* **149**, 241-251

5. Mitochondria help dynamins get a grip. Mitch Leslie (2010) *J. Cell Biol.*, 191, 1045 (2010).

国際会議招待講演

1. K. Mihara. Mitochondrial Recruitment of Drp1 during Mitochondrial Fission in Mammalian Cells. “Mitochondrial Dynamics: From Mechanism to Disease” Sardinia, Italy, September 11-15 (2011).
2. K. Mihara. Mitochondrial Recruitment of Drp1 during Mitochondrial Fission in Mammalian Cells. The 5th Academic meeting of KSMRM, Daegu, Korea, June 18th (2011)
3. K. Mihara. Mitochondrial Recruitment of Drp1 during Mitochondrial Fission in Mammalian Cells. IRB Meeting “Mitochondrial Autophagy” March 21-23 (2011) at the Institut d’Estudis Catalans (IEC), Barcelona.
4. K. Mihara. The Physiologic Importance of Mammalian Mitochondrial Fission Factor Drp1. “Systems Biology and Drug Discovery”, Yonsei University, Korea, February 9 (2010).
5. K. Mihara. The Physiologic Importance of Mammalian Mitochondrial Fission Factor Drp1. Keystone Symposium of “Mitochondrial Dynamics and Physiology”, Whistler, British Columbia, Canada, March 22-27 (2009)
6. K. Mihara. Targeting and Topogenesis of mitochondrial outer membrane proteins in “Milestones in the Life of Proteins” March 15-16 (2007) , Kyoto
7. K. Mihara. Regulation of mitochondrial morphology and function by limited protein processing within mitochondria. In “New Frontiers in Biosciences: Molecular Mechanisms in Cellular Regulation”, January 16-17 (2007), Nara
10. K. Mihara. Regulation of mitochondrial function by limited protein processing within mitochondria. International Conference on Mitochondrial Biomedicine, Chinese MIT 2006: Mitochondria and Health, November 4-6 (2006) Wenzhou, China

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

平成20-21年度 特定領域研究「たんぱく質の社会」7,000千円
研究課題名「ミトコンドリア外膜の生合成と分裂・融合の分子機構」

平成22-23年度 特定領域研究「たんぱく質の社会」6,400千円
研究課題名「ミトコンドリア分裂・融合因子の作動機序」

平成22-24年度 基盤研究（B）
研究課題名「ミトコンドリアダイナミクスの制御機構」18,850千円

平成24-25年度 挑戦的萌芽研究
研究課題名「再構成系を用いたミトコンドリア分裂機構の解析」4,160千円

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

ミトコンドリア外膜蛋白質の細胞内での仕分けと膜への組み込み機構解明：

ミトコンドリア外膜には様々なシグナル伝達反応のハブとして働く蛋白質が集積している。我々は異なったトポロジーをとる様々な外膜蛋白質 [N-末アンカー型 (Tom70 など)、C-末アンカー型 (Mff, Bcl-2 ファミリー蛋白質 (Bax, Bak など)、マルチスパン型 (Mfn1, Mfn2 など)、 β -バレル型 (VDAC, Tom40 など)] についてそれらの輸送シグナルと組み込み経路を明らかにした。アポトーシスシグナルを受けての Bax, Bak などアポトーシス因子の働き、抗ウイルス免疫反応においてミトコンドリア外膜上でハブをして働く外膜の MAVS (mitochondrial antiviral signaling) の作動機構、ミトコンドリア-ER コンタクト部位を介しての脂質や Ca^{2+} の輸送などが脚光を浴びているが、我々が見いだした膜蛋白質の組み込みやトポロジー構築の原理はこれらの解析に大きく寄与している。

ミトコンドリアダイナミクス調節：

- ①哺乳類ミトコンドリアの外膜融合因子 Mfn1, Mfn2 を同定し、それらの反応機序を明らかにした。
- ②内膜融合とクリステ構造形成に関わる因子 OPA1 の解析：我々の行った OPA1 の内膜でのトポロジー決定、プロセッシングによる活性調節の発見、切断サイト決定、切断酵素同定はその後の OPA1 による細胞機能調節研究の火付け役となった。その後の研究で通常の細胞での切断は mAAA-protease が、ストレス条件下での切断は金属プロテアーゼ OMA1 が関わる事が明らかになった。また、アポトーシスシグナルに反応したクリステの崩壊が Cytochrome c 放出に繋がるとの考えから OPA1 切断との関わりが注目されている。
- ③Drp1 の翻訳後修飾の発見：ミトコンドリア分裂によって細胞のアポトーシス感受性が亢進することが知られているが、我々の発見以後リン酸化による Drp1 の活性調節（リン酸化部位の違いで正と負の調節がある。むしろリン酸化に関わる酵素も異なる）が注目され、いくつかの神経変性疾患（例：ハンチントン病）、高血糖症による臓器障害、酸化ストレスによる神経細胞死、肺動脈高血圧症、筋萎縮症などの直接の原因となることが明らかになり Drp1 が治療薬開発の標的となっている。
- ④Drp1 組織特異的 K0 マウス：全身と神経特異的 K0 マウスの報告以後、いくつかの組織に特異的な K0 マウスを作成し解析を続けているが [脾臓ベータ細胞（野村）、肝臓（野村）、心筋（石原）、骨格筋（石原）、卵（石原）、海馬（Luca Scorrano との共同研究）]、組織ごとにおおむね多様な症状が現れている。ミトコンドリア分裂反応がそれぞれの組織で特異的な役割を担っているのか、あるいは分裂反応として統一的な機構説明が出来るかは今後の問題である。
- ⑤Mff の同定：Drp1 の受容体として Drp1 によるミトコンドリア分裂反応の詳細を解析する道を拓いた。
- ⑥Mff の K0 マウス：Mff そのものの高次機能調節への関わりを解明できる (Drp1 と共役した分裂調節以外の機能はあるのか)。
- ⑦Fis1 の機能：今後の大きな問題として残る。我々が見いだした TBC1D15 を糸口として機能解析を成し遂げたい。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

1-(4)に加えて、

作成したプラスミドならびに Drp1-KO マウスの供与状況：

①OPA1：内膜の OPA1 は Optic Atrophy (1:50,000；視力消失)の原因因子であり、細胞機能としてはミトコンドリア内膜の融合のみならずクリステの構造（クリステジャンクション）維持に必須の蛋白質であり、またアポトーシスの調節にも密接に関わることからミトコンドリアダイナミクス関連因子の中ではとりわけ注目されている蛋白質である。したがって我々が作成した多くのプラスミドを1セットごとリクエストしてくる研究者が多い。これらを用いてインパクトの高い論文を発表したのは Thomas Langer のグループ (U. Cologne) と Jean-Claude Martinou (U. Geneva) で。前者はミトコンドリア内膜の Prohibitin 巨大リング状複合体 (PHB1/PHB2) が内膜の scaffold として働くことで OPA1 のプロセッシング (L-OPA1 → S-OPA1) を調節しこれによってミトコンドリア形態、細胞の増殖能、アポトーシス感受性が調節されることを見いだした。すなわち PHB の欠失による様々な細胞機能の喪失はすべて L-OPA1 の発現で回復する (*Genes & Development*, **22**, 476-488, 2008)、後者は細胞がストレスを受けた際に生存能を維持するためにミトコンドリアがネットワークを増加させて (Stress-induced mitochondrial hyperfusion; SIMH) 呼吸鎖形成を促進することで ATP レベルを上げるが、この応答に L-OPA1 が重要な役割を果たすことを示した (*EMBO J* **28**, 1589-1600, 2009)。

②その他：近年のミトコンドリアダイナミクスへの関心の高まりを反映して、Mfn1、Mfn2、Drp1、Mff、Fis1、TOM 蛋白質 (5, 6, 7, 20, 70, 22, 40)、MICS1 および VDAC 発現用プラスミドならびに各種抗体のリクエストは数多くそのつど要望に応じてきた。

③Drp1 KO マウス：共同研究の条件下に次の研究者に譲渡した。

Luca Scorrano (U. Geneva), Ruthe Slack (U. Ottawa), Mrak Snee (Washington U.), Dereck Hausenloy (U. Colledge London), Ueli Suter (ETH), Antonio Zorzano (Barcelona U), Tony Tsang (Columbia U), Ira Tabas (Columbia U)、桐生寿美子 (名大医学部機能組織学講座)、中田和人 (筑波大学生命環境科学)、水島 昇 (東京医科歯科大学細胞生理学分野)。

④Drp1 KO MEFs 譲渡先：

R. Youle (NIH), Jean-Claude Martinou (U. Geneva), J. Nunnari (UC Davis), A. Reichert (Goethe U, Frankfurt), E. Bossy-Wetzel (U. Central Florida), D. Chan (Cal Tech), D. Arnoult (INSERM, France), H. McBride (U. Ottawa), F. Stavru (Inst Pasteur), T. Simmen (U. Alberta), M. Katsuri (NIH/NHLBI), K. Singh (U. Alabama), C. Walsh (UC Irvine), C. DH Cho (Kyung Hee U., Korea), RD Sentelle (Medical U., South Carolina)

Drp1KO マウスならびに Drp1 KO MEF 細胞の譲渡先はいずれもそれぞれの分野で高い研究実績を誇る研究者達である。このように、我々が作成した材料は各所に配布されミトコンドリアダイナミクスの基礎研究ならびに医学の発展に大きく寄与する波及効果をもたらしている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. <i>EMBO J.</i> 25 , 2966-2977(2006)	ミトコンドリアの内膜融合とクリステ構造維持に関わる OPA1 の内膜でのトポロジーを明らかにし、さらに内膜の品質管理 mAAA-protease によるプロセッシングによって融合活性が調節されることを示しインパクトを与えた。	169
2	Two mitofusin proteins, Mfn1 and Mfn2, regulate oligo-merization states of the mitofusin containing complex through distinct GTPase activity. <i>J. Cell Sci.</i> 117 , 6535-6546 (2004)	ミトコンドリア外膜の融合に関わる GTPase Mfn1, Mfn2 の反応機構を解析し、融合反応には両者が cis で働くことが必須でありかつ Mfn1→Mfn2 の順に反応が進行することを明らかにした。	157
3	Export of mitochondrial AIF in response to proapoptotic stimuli. <i>EMBO J.</i> 24 , 1375-1386 (2005) <i>Faculty 1000</i> Biology selected	ミトコンドリア膜間部に局在するアポトーシス誘発因子 AIF のミトコンドリア輸送を解析。従来の予想に反して内膜結合型であり、アポトーシスシグナルに応じてプロセッシングを受け細胞質に輸送されることを明らかにして注目された。	144
4	Regulation of mitochondrial morphology by membrane potential, and DRP1-dependent division and FZO1-dependent fusion reaction in mammalian cells. <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 301 , 891-898 (2003)	ミトコンドリア局在シグナルを付加した GFP と RFP を別々の細胞に発現させたのちに HVJ によって細胞融合を行いミトコンドリアが融合する過程を色調変化で観察する系を構築した。その結果融合は同一膜側に存在する Mfn1, と Mfn2 と内膜電位に依存して起ることを明らかにした。	105
5	Two mitofusin proteins, mammalian homologue of FZO1, with distinct functions are both required for mitochondrial fusion. <i>J. Biochem.</i> 134 , 333-344 (2003). <i>JB 論文賞</i>	ショウジョウバエと酵母ミトコンドリアの融合に関わる外膜蛋白質 Fzo1 のホモログとして Mfn1, Mfn2 を同定し両者の発現と発現抑制がミトコンドリア形態に異なる効果を及ぼすことをはじめて明らかにした。	101
6	Constitutive association of the proapoptotic protein Bim with Bcl-2-related proteins on mitochondria in T-Cell. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 101 , 7681-7686 (2004)	活性化 T 細胞のアポトーシスは BH3 only 蛋白質 Bim に依存して起る。従来 Bim は微小管と結合すると言われていたがそうではなく、Bim の機能はミトコンドリア膜上で Bcl-2 ファミリー蛋白質と結合することで調節されていることを明らかにした。	81
7	Characterization of the signal that directs the C-tail anchored proteins to the mitochondrial outer membrane. <i>Mol. Biol. Cell</i> 13 , 1615-1625 (2002)	細胞内膜系には C-末の膜結合領域で膜に結合する蛋白質が数多く存在し膜融合や蛋白質輸送の成分を構成している。ここでは外膜への挿入に関わる領域の解析をおこない中程度の疎水性を持つ膜結合領域、塩基性の C-末領域、膜結合領域と C-末領域との距離が重要であることを見いだした。	66
8	Cytosolic factor- and TOM-independent import of C-tail-anchor mitochondrial outer membrane protein. <i>EMBO J.</i> 25 , 5635-5647 (2006)	ミトコンドリア外膜の C-末アンカー蛋白質の挿入経路を解析。細胞質因子、ミトコンドリア前駆体蛋白質輸送装置 TOM 複合体に依存しない経路で膜に組み込まれることを明らかにした。	64
9	TOM22, a core component of the mitochondrial outer membrane protein translocation pore, is a mitochondrial receptor for the proapoptotic protein Bax. <i>Cell Death Diff</i> 14 , 785-795 (2006)	アポトーシス因子 Bax がどのようにしてミトコンドリアに標的化されるか不明であったがミトコンドリア外膜の蛋白質輸送複合体の受容体として機能する Tom22 を介して組み込みが起ることを示した。	49
10	Characterization of rat TOM70 as a receptor of the preprotein translocase of the mitochondrial outer membrane. <i>J. Cell Sci.</i> 115 , 1895-1905 (2002)	哺乳類ミトコンドリア外膜の蛋白質輸送複合体の構成成分を分離精製し、前駆体蛋白質の輸送チャネル Tom40 と受容体 Tom20 に加え新たに内在性輸送シグナルを持つ前駆体蛋白質の受容体 Tom70 同定した。	48

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. <i>J. Biol. Chem.</i> 282 , 11521-11529 (2007)	M期細胞において Cdk1/cyclin B が Drp1 の Ser585 をリン酸化。活性化された Drp1 はミトコンドリアに集積してそれを分裂させて娘細胞に均等に分配することを明らかにした。リン酸化による Drp1 の機能調節を証明した初の結果として注目された。	155
2	Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. <i>Nature Cell Biol.</i> 11 , 958-966 (2009)	ミトコンドリア分裂因子 Drp1 の高次機能は不明であった。本論文において全身ならびに神経特異的 Drp1 KO マウスを作成し Drp1 が胚の分化ならびにシナプス形成に必須であることを明らかにし関連分野にインパクトを与えた。	79
3	An RNAi screen for mitochondrial proteins required to maintain the morphology of the organelle in <i>C. elegans</i> . <i>J. Biochem.</i> 143 , 449-454 (2008). <i>JB 論文賞</i> 。	線虫の RNAi バンクを用いてミトコンドリアの形態変化を惹起する遺伝子の網羅的解析をおこない、KLP6, MICS1 などいくつかの新規な遺伝子を同定した。	33
4	A novel insertion pathway of mitochondrial outer membrane proteins with multiple transmembrane segments. <i>J. Cell Biol.</i> 179 , 1355-1363 (2007).	疎水性の複数回膜貫通領域を持つミトコンドリア外膜蛋白質がどのようにして膜に挿入されるのかは不明であった。本論文においてこれら一群の蛋白質は Tom70 に依存するが蛋白質輸送チャネル Tom40 には依存しないユニークな経路で膜への挿入が起ることを明らかにした。	30
5	Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. <i>J. Cell Biol.</i> 191 , 1141-1158 (2010). <i>Preview Cover image</i>	酵母の結果の延長で哺乳類においてもミトコンドリア外膜の Fis1 が分裂因子 Drp1 の受容体であると推測されていた。本論文において Fis1 ではなく外膜の Mff が Drp1 の受容体であることを証明し Drp1 の反応機構解析に重要な手がかりを与えることになった。	25
6	Characterization of a mitochondrial protein LETM1 that maintains the mitochondrial tubular shapes and interacts with an AAA-ATPase BCS1. <i>J. Cell Sci.</i> 121 , 2588-2600 (2008)	Wolf-Hirschhorn 症候群の原因遺伝子産物 LETM1 (leucine zipper EF-hand-containing transmembrane protein 1) の機能解析を行い、内膜の BCS1 との相互作用を介して呼吸鎖複合体のアセンブリーを調節しかつクリステ構造維持に働いていることを明らかにした。	22
7	Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics. <i>J. Biochem.</i> 149 , 241-251 (2011).	ミトコンドリアの融合・分裂の調節と高次機能、各種神経変性疾患との関連などについての総説。	13
8	The mitochondrial protein MICS1 regulates cristae organization and apoptotic release of cytochrome <i>c</i> . <i>Mol. Biol. Cell</i> 19 , 2597-2608 (2008).	GFP-cDNA 局在プロジェクトのデータベースからミトコンドリア内膜局在の機能未知 7 回膜貫通蛋白質を見つけて (MICS1 と命名) 解析を行い、cytochrome <i>c</i> の内膜への保持ならびにクリステ構造の維持に関わることを見いだした。	13
9	Identification of Tom5 and Tom6 in the preprotein translocase complex of human mitochondrial outer membrane. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 369 , 958-963 (2008).	哺乳類ミトコンドリアの外膜蛋白質輸送装置を単離しその構成因子として Tom5 (新規), Tom6 (新規) および Tom7 (既知) を同定し、Tom5, Tom6 は輸送装置の安定性維持に関わることを証明した。	10
10	Topogenesis of mammalian Oxa1, a component of the mitochondrial inner membrane export machinery. <i>J. Biol. Chem.</i> 284 , 14819-14827 (2009)	mtDNA にコードされた蛋白質をマトリクス側から内膜へ挿入する因子 OXA1 を哺乳類で同定しかつその内膜組み込みを解析。TOM 複合体、TIM 複合体を経由した OXA1 前駆体はいったんマトリクス側に通り返された後に再度内膜に挿入されることを明らかにした。	5

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

当該研究期間に発表した原著論文 27 篇は 1322 篇の論文に、また研究期間終了後に発表した原著論文 12 篇は 390 篇の論文に引用された。

基礎研究への貢献

外膜融合因子 Mfn1, Mfn2 の同定と反応機構の解析 (*JB* 134, 333-344, 2003; *JCS* 117, 6535-6546, 2004; *BBRC* 301, 891-898, 2003) (*被引用総数 368)、内膜融合とクリステ構造維持に関わる OPA1 が mAAA-protease によるプロセッシングにより活性制御を受けることの発見 (*EMBO J* 25, 2966-2977, 2006, *169)、Drp1 のミトコンドリア受容体 Mff の発見 (*JCB* 191, 1141-1158, 2010, *25)、ならびに Apoptosis Inducing Factor (AIF) は内膜結合蛋白質でアポトーシスシグナルに応じてプロセッシングを受け細胞質に放出される機構の発見 (*EMBO J* 24, 1357-1386, 2005, *144) はミトコンドリアダイナミクス調節ならびにアポトーシス調節機構研究に大きな進展をもたらした。

医学への貢献

すでに触れたように近年ミトコンドリアダイナミクス(融合、分裂、輸送)調節の障害と病気との関連がとみに注目されている (*Human Mol Gen* 18, R169-R176, 2009; *Cell*, 148, 1146-1159, 2012)。殊に Drp1 に依存したミトコンドリア分裂の亢進あるいは変調に起因して起る各種神経変性疾患[ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病(ミトコンドリアの品質管理の障害が主)]、糖尿病、心疾患、など関係が頻繁に報告されるようになった。ミトコンドリア分裂によってアポトーシス感受性が亢進することが病因になるとの考えから Drp1 に依存した分裂機構が治療の標的のひとつとして浮上している。我々の作出した Drp1 KO マウスならびに現在作出が進行している Mff KO マウスはこれらの研究に大きく貢献するものと思われる。

雑誌の表紙に掲載された論文

Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells.

JCB 191, 1141-1158 (2010)

Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells.

JCB 191, 1141-1158 (2010).



3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

阪口雅郎： 兵庫県立大学理学部生命理学研究科 教授
岡 敏彦： 立教大学理学部生命理学科 教授
中村揚宏： 京都産業大学総合生命科学部生命システム学科 教授
石原直忠： 久留米大学分子生命科学研究所 教授
小宮 徹： 長浜バイオ大学細胞生命科学コース 准教授
榊健二郎： 東京女子医科大学第二生理学 講師
大寺秀典： 九州大学大学院医学研究院分子生命科学 助教
木田祐一郎： 兵庫県立大学理学部生命理学研究科 助教
加藤大樹： 東京医科大学神経生理学教室 助教
鈴木寛之： 宮崎大学医学部機能生化学講座 助教
神吉智丈： 九州大学病院検査部 助教
中村靖彦： 京都大学医学部糖尿病・栄養内科学分野 特任助教
江浦由佳： 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 流動研究員
田口奈緒子： 東京大学医学部免疫学講座 博士研究員
瀬戸口喜代子： Postdoctoral Scholar; Pathology & Laboratory of Medicine at UCLA
市下遼平： エーザイ株式会社 臨床研究センター 研究員
玉井祥子： 武田薬品工業研究所
徳重博文： キリンファーマ (MR)
田中浩輔： 小林製薬研究所 研究員
大阪谷重徳： 三菱化成研究所 研究員