



ミトコンドリアの活性化を目指した骨格筋バイオロジーの展開

スポーツ科学、体育、健康科学
およびその関連分野

研究者所属・職名 : 人間社会研究域・教授

ふりがな ますだ かずみ

氏名 : 増田 和実

主な採択課題 :

- [挑戦的研究\(萌芽\)「骨格筋ミトコンドリアへの非典型的タンパク質輸送の活性化因子とプロテオームの究明」\(2023-2025\)](#)
- [基盤研究\(B\)「筋細胞ミトコンドリアの機能修飾をもたらすヘムタンパク質の相互作用」\(2021-2024\)](#)
- [基盤研究\(B\)「酸素輸送担体を介した筋細胞独自のミトコンドリア活性化機序」\(2017-2020\)](#)

分野 : 運動生理学・生化学、応用細胞生物学

キーワード : 運動トレーニング、筋細胞、生活習慣、代謝、タンパク質相互作用、ミトコンドリア

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

私たちが疲労感を覚えずに運動や生活活動を持続するためには骨格筋の持久力が必要である。骨格筋の持久力には筋のミトコンドリアを中核とするエネルギー産生能力とそこへの酸素供給能力が重要である。ミトコンドリアが豊富な筋には毛細血管が発達しているだけでなく、酸素結合タンパク質(ミオグロビン: Mb)も多い。しかしながら、筋細胞内に存在するMbの多寡がミトコンドリアの機能にどのような影響を与えているのかは不明であった。本研究課題はMbを切り口に、筋細胞に存在してミトコンドリア機能に影響を及ぼすと考えられるタンパク質の相互作用をできるだけ詳細に調べ、その相互作用を利用したミトコンドリアの活性化と、それを通じた健康増進や健康寿命の延伸を目指そうとするものである。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

筋収縮中の細胞内酸素濃度を定量化するための直接的な方法がなかったため、本研究課題では近赤外光によるMb酸素飽和度の定量化と筋組織灌流法を組み合わせた実験系を確立した。また、骨格筋組織から生きたミトコンドリアを単離し、ダメージを最小限に抑えた精製方法を確立させながら、ミトコンドリアの機能解析やタンパク質解析等を実施した。

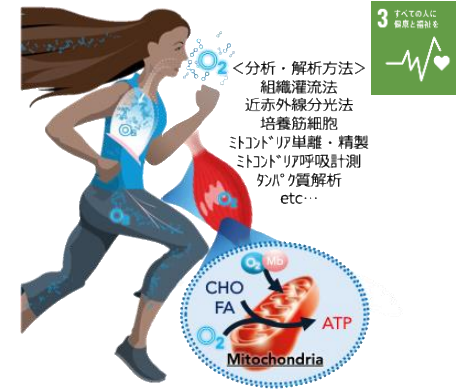


図1. 研究のコンセプト: ミトコンドリアの機能向上を通じた健やかな骨格筋づくりと健康増進への貢献



ミトコンドリアの活性化を目指した骨格筋バイオロジーの展開

スポーツ科学、体育、健康科学
およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？

- ✓ 骨格筋の組織灌流実験から、筋収縮直後にミオグロビン (Mb) に結合していた酸素が解離してミトコンドリアで利用されていることを見出した。また、筋収縮によるMbの脱酸素化は筋細胞内の酸素張力を低くし、毛細血管からの酸素流入を促進する力を生んでいることが分かった (Takakura et al. 2010, 2015, 2017, 図2-左上)。
- ✓ ミトコンドリアの呼吸機能はMbの多寡に応じて変化することを、運動モデル (持久性トレーニング) の骨格筋や、Mb発現量を操作した培養筋管細胞のミトコンドリア解析から明らかにした (Yamada et al. 2013, 2016, 図2-右)。
- ✓ 骨格筋や培養筋管細胞から単離したミトコンドリアを解析する中で、細胞質の浮遊タンパク質であるはずのMbがミトコンドリアの内部 (膜間腔) にも存在することを初めて確認した。持久性トレーニングモデルのミトコンドリアではこの内在型Mbが増加した。ミトコンドリアに内在するMbは呼吸鎖複合体のサブユニットに相互作用し、ミトコンドリア呼吸機能を直接的に上昇させている可能性がある。(Koma et al. 2021, 2024, 図2-左下)
- ✓ 他にもMbは、TOM複合体やHSP72と相互作用していた。この結果は、Mbが分子シャペロンによる輸送補助を受けながらTOM複合体を通過している可能性を示唆する。

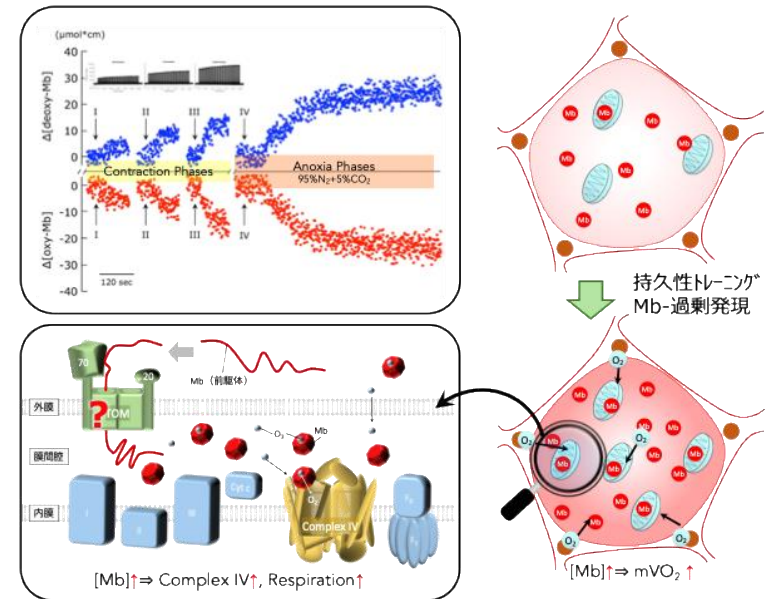


図2. 筋収縮時に高まるミトコンドリアの呼吸機能に対してMbが相互作用して補強する。

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

筋細胞に典型的、かつ単なる酸素貯蔵タンパク質と考えられていたMbを操作することによって、筋収縮中のミトコンドリア呼吸機能の亢進と代謝機能の改善へつながられる可能性が見い出せた。また、元来、ミトコンドリアの構成要素ではないMbのようなタンパク質がミトコンドリアへ取り込まれ、その内部でミトコンドリア機能を亢進させているとする現象は新しい。Mbを切り口とした非ミトコンドリア構成タンパク質のミトコンドリア輸送機序／機能修飾の解明は、運動能力向上や健康増進・疾病予防に必要不可欠なミトコンドリアの新たな活性化機構の解明と、ミトコンドリアへの薬物送達や機能操作の方法にも応用できる可能性がある。

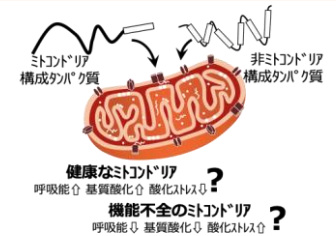


図3. ミトコンドリアへ輸送されるタンパク質による機能変化