



「ミトコンドリアダイナミクスの調節機構と高次機能」

（平成 14～18 年度 特別推進研究「ミトコンドリアの生合成と形態制御の分子機構」）

所属（当時）・氏名：九州大学大学院医学研究院・特任教授・三原 勝芳
（現所属：九州大学・名誉教授）

1. 研究期間中の研究成果

・背景

ミトコンドリア(Mt)は外膜、内膜の2枚の膜に囲まれソラマメ状の静的な細胞内小器官であり ATP 合成に重要な役割をするというのが教科書的な像である。しかし近年 Mt は細胞死の執行に関わること、頻繁な融合と分裂ならびに ATP を必要とする箇所への輸送によって極めてダイナミックに動いていることが明らかになってきた。この動態は自発的なものではなく蛋白質によって制御されており（図1）そのいくつかの障害は深刻な神経変性疾患となることからこのダイナミックな動きは細胞の機能にとって重要な役割を果たしていることが推測される。本研究ではこの動態に関わる因子の作動機構ならびに生理的な役割を解明する。

・研究内容及び成果の概要

①Mt 外膜融合因子 Mfn1, Mfn2 同定と調節機構解明。②内膜融合因子 Opa1 の切断による機能調節の発見と切断酵素同定。③M期における Mt 分裂酵素 Drp1 のリン酸化による活性調節の発見。④Drp1 KO マウス（全身及び神経）作出。胚生育とシナプス形成に必須であることを発見（写真）。⑤Mff の Drp1 受容体機能発見。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

①Drp1-Mff 経路による Mt 分裂の機構を in vivo ならびに in vitro で解析している。②Mff の細胞機能を明らかにするため Mff KO マウスの作成が進行中。③Drp1 の組織での機能特性を解析するため膵臓β細胞、肝臓、心筋、骨格筋、卵特異的 KO マウスを作出し解析を行っている（久留米大学石原教授、九大医学部野村講師との協同研究）④神経細胞における Mt 輸送モータ KLP6 の発見。

・波及効果

基礎研究への貢献： Mt 融合分裂因子ならびに輸送因子の同定と解析によって Mt ダイナミクス調節のみならずアポトーシス調節機構研究にも多大の貢献をしている。

医学への貢献：近年 Mt ダイナミクス、殊に分裂機構、の障害と病気との関連が注目されている。神経変性疾患（ハンチントン、アルツハイマー病など）、糖尿病、心疾患などとの関連が明らかにされつつあり Mt 分裂は治療薬開発の標的となっている。我々が明らかにした Drp1-Mff 経路の特性、作出した様々な組織特異的 KO マウスはこれらの研究に大きく貢献するものと期待される。

