科学研究費助成事業(特別推進研究)公表用資料〔追跡評価用〕



「ミトコンドリアダイナミクスの調節機構と高次機能」

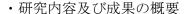
(平成 14~18 年度 特別推進研究「ミトコンドリアの生合成と形態制御の分子機構」)

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。



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

<u>基礎研究への貢献</u>: 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。

<u>医学への貢献</u>:近年 Mt ダイナミクス、殊に<u>分裂機構</u>、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 <u>Mt 分裂</u>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。

