

課題番号	LS121
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 22 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	ミトコンドリア膜動態による生命機能制御の分子基盤理解
研究機関・ 部局・職名	久留米大学・分子生命科学研究所・教授
氏名	石原 直忠

1. 当該年度の研究目的

ミトコンドリアは真核細胞内で ATP を産生する二重膜構造のオルガネラである。アポトーシス・酸化ストレス・細胞内 Ca^{2+} などの細胞制御においても中心的な役割を果たしており、更に代謝疾患・神経変性・老化など多様な病態に深く関与していることから、生命科学・医学の幅広い領域で大きく注目を集めつつある。哺乳動物ミトコンドリアは細胞内で動的にその形態を変化させているが、哺乳動物ではこれまで3つの GTPase 群と少数の関連因子が知られているのみであり、またそれらの詳細理解は進んでいない。そこで新規関連因子を同定しその詳細理解を行い、またマウス遺伝学的解析を行うことにより、ミトコンドリア膜の融合・分裂の分子詳細とその生理的意義を明らかにする。H22 年度には結合因子単離及び関連マウスの交配により解析準備を進めることを目指した。

2. 研究の実施状況

(I) ミトコンドリア膜融合・分裂とその制御の分子機構
哺乳動物では3つの GTPase 群と少数の関連因子がミトコンドリアの形態制御に関与することが知られているが、それらの詳細理解は進んでいない。我々はこれまでに哺乳動物細胞を用いて生化学的解析系及び細胞生物学的解析系を独自に構築し、また関連因子を哺乳動物から同定し、解析を行ってきた。この中で、ミトコンドリアは自身の活性を検知し融合活性を制御することを見いだしていたが、その詳細解析から、融合 GTPase・Opa1 は切断により融合活性を失い、その結果失活したミトコンドリアが細胞内ネットワークから排除されることを明らかにしてきた。今年度は新規関連因子同定を行っている。3つの GTPase 蛋白質、または既知の関連因子群と結合する因子の cDNA を単離し、その解析を開始しつつある。

(II) ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能
分裂因子 Drp1 はアポトーシス制御に関与しており、また融合因子 Opa1 及び Mfn2 が神経変性疾患の原因因子となることから、ミトコンドリアの動的変化は病態理解及び治療の面からも大きな注目を集めるようになってきている。これまでに我々は Drp1 を欠損した細胞及びマウスを構築し、その生理機能を解析してきた。Drp1 欠損細胞は細胞増殖能・酸素呼吸能ともにほぼ正常であったにもかかわらず、全身欠損マウスは胎生致死となり、また神経特異的欠損マウスは神経変性が誘導されることを見いだしていた。今年度は、条件特異的にミトコンドリア分裂因子 Drp1 を欠損したマウスの構築を進め、様々なモデル系マウスを構築しつつある。今後ミトコンドリア分裂の哺乳動物個体内での生理機能を解析する。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 S. R. Yoshii, C. Kishi, <u>N. Ishihara</u>, and N. Mizushima. Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane. <i>Journal of Biological Chemistry</i>, First Published on March 18, 2011</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 1 件</p>	<p>専門家向け 計 1 件 <u>N. Ishihara</u>, Molecular mechanism and physiological roles of mitochondrial fusion and fission proteins in mammalian cells (招待講演), London, Feb 10 2011, UCL - JSPS international Symposium, Mitochondria- from the fundamental aspects to medical importance -, University College London</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.lsi.kurume-u.ac.jp/protein_biochemistry/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>準備中</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	119,000,000	0	56,000,000	63,000,000
間接経費	35,700,000	0	16,800,000	18,900,000
合計	154,700,000	0	72,800,000	81,900,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	56,000,000	0	56,000,000	379,377	55,620,623
間接経費	0	16,800,000	0	16,800,000	300,000	16,500,000
合計	0	72,800,000	0	72,800,000	679,377	72,120,623

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	379,377	実験試薬、実験器具等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	379,377	
間接経費計	300,000	
合計	679,377	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		