

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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

**【研究目的】**

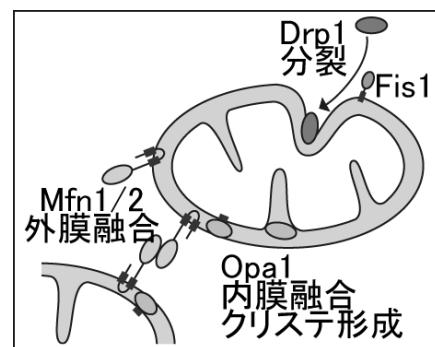
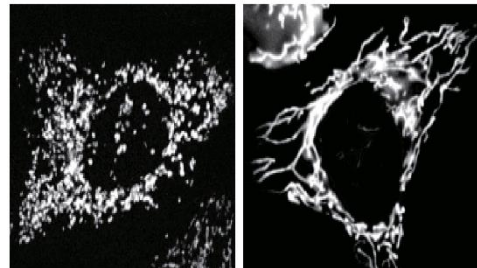
ミトコンドリアは真核細胞内でATPを産生する二重膜構造のオルガネラである。アポトーシス・酸化ストレス・細胞内  $Ca^{2+}$  などの細胞制御においても中心的な役割を果たしており、更に代謝疾患・神経変性・老化など多様な病態に深く関与していることから、生命科学・医学の幅広い領域で大きく注目を集めている。哺乳動物培養細胞のミトコンドリアの生細胞観察を行うと、定常状態の非増殖細胞でも融合と分裂を活発に繰り返す様子が観察される。ミトコンドリアの融合・分裂因子として、局在の異なる3つのGTPase群(分裂:Drp1, 外膜融合:Mfn, 内膜融合:Opa1)が同定されており、本研究グループ等において解析が進められてきた。また本部門ではDrp1を欠損した細胞及びマウスを構築し、分裂の生理機能解析も続けてきた。

本研究計画では、哺乳動物のミトコンドリア形態制御の(I)分子機構(因子同定・詳細解析)と(II)生理機能(条件欠損マウス解析)の解析を同時に重点的に解析することにより、その全容理解を飛躍的に発展させ幅広い研究分野に貢献することを目指して開始した。

(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かった。そこで本計画では新規関連因子を同定しその詳細理解を行うことを目指した。さらに細胞生物学的(生細胞観察)、生化学的(精製タンパク質)解析系を用いてミトコンドリア膜の融合・分裂の分子詳細を明らかにすることを目指した。結合因子群の詳細解析を行い、精製タンパク質の膜への再構成により詳細解析を行い、分子機構の全容理解を進めることを目指した。

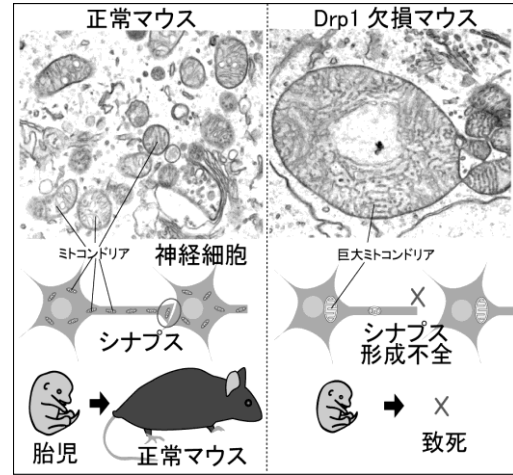
(II) ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能



哺乳動物個体内でのミトコンドリアダイナミクスの生理的意義は充分には理解されていなかった。

そこで本計画では Drp1 の様々な条件欠損マウスを構築し、マウス個体レベルで、細胞内構造に注目した細胞生物学的解析を進めることで、ミトコンドリア分裂の個体発生・分化・病態における生理機能を解析することを目指した。

ミトコンドリア分裂の条件欠損 (Drp1lox) マウス系に、様々な組織・条件特異的 Cre を導入しその表現型解析を行う。また様々な疾患モデルマウスにおける効果を調べる。計画 (I) から得られた分子知見・材料を応用し、個体における細胞詳細理解を進めることで総合的理解を進めることを目指した。また合わせて幅広い研究分野及び臨床への利用可能な知見の創出を目指した。



### 【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

### 【所見】

#### ① 総合所見

研究代表者は (1) ミトコンドリア膜融合/分裂とその制御機構の解明と、(2) ミトコンドリア構造変化の個体レベルでの生理機能の解明の 2 点を目標として掲げ研究を行ってきた。ミトコンドリアの研究分野において、ぶれることなく研究テーマを追究している。テーマ 1 については、Fis1 は TBC1D15 をミトコンドリアに局在化させる機能を介してミトコンドリアダイナミクスを制御していること、ミトコンドリア DNA がミトコンドリア膜構造の変化に伴って動的に構造・分布を変化させること、などを明らかにした。テーマ 2 については、筋特異的 Drp1 欠損マウスなど、解析が順調にすすめられ、2014 年までに論文発表に至った。今後は、ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能の解析が、研究計画の進展目標に書かれているような、ミトコンドリア融合・分裂をターゲットにした臨床応用に展開していくことを期待する。発表論文に関しては研究期間後半になって成果が得られ、徐々に一流雑誌に報告されつつあり、今後も成果の取りまとめを期待したい。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(  全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった )

テーマ1、ミトコンドリア膜融合・分裂とその制御の分子機構の解明については、Fis1 は TBC1D15 をミトコンドリアに局在化させる機能を介してミトコンドリアダイナミクスを制御していることを明らかにしている。また、パーキンソン病原因遺伝子である Parkin の解析により、ミトコンドリア外膜タンパク質がユビキチン・プロテアソーム系により分解されることを明らかにした。また、ミトコンドリア DNA がミトコンドリア膜構造の変化に伴って動的に構造・分布を変化させることも明らかにした。また、新規分子の探索、GTPase の生化学的解析なども、具体的に解析が進んでいる。テーマ2、ミトコンドリア構造変化の個体における生理機能については、筋や卵の特異的 Drp1 欠損マウスが作製され、表現型が見つけられ、解析が進められ、英文原著論文として 2014 年に発表された。

以上から、研究は順調に進展しており、初期の目的がほぼ達成されたと考えられる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(  ある ・  ない )

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(  創出された ・  創出されなかった )

・当初の目的の他に得られた成果が (  ある ・  ない )

ミトコンドリアの分裂や動態の生物学的意味を明らかにする点で、独自性の高い研究である。また研究代表者が見出した、ミトコンドリア DNA の細胞内ダイナミクスがミトコンドリアの機能に影響するという現象は、興味深く先進性がある。ミトコンドリア DNA そのものが生理的機能を持つという事実は、今後ミトコンドリアを研究する上で新たな視点を与えるものと思われる。また、研究代表者の作製した様々な条件欠損マウス (筋特異的 Drp1-KO マウスや卵特異的 Drp1-KO マウスなど) は、実際に興味深い表現型を示しており、他のグループに比べ優位性があると思われる。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(  見込まれる ・  見込まれない )

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(  見込まれる ・  見込まれない )

ミトコンドリア DNA の新たな生理的機能や、これまでの通説とは異なる外膜因子 Fis1 の機能など、本研究成果はミトコンドリア研究の進展に一定の寄与が認められる。今後、解析途中の個体レベルでの成果が達成されれば、さらに関連する研究分野の進展に寄与することが見込まれる。インスリン分泌組織におけるミトコンドリアの

動態が糖尿病に関与することや、ミトコンドリア分裂の抑制が骨肉腫由来細胞の転移を遅延させるなど、疾患に関連する予備的知見を得ている。これら代謝疾患や癌などの新たな治療法の開発によって社会への貢献は期待され得るが、本研究課題は飽くまで基礎研究であり、そのような位置づけがなされるべきである。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究実施体制については、研究室に所属の10名の研究員がミトコンドリア研究に集中しており、充実した体制になっていると考えられる。また、マネジメントも適切に行われていると思われる。助成金も有効に活用されている。論文発表に関しては2013年以降もPNAS、Current Biologyなどに原著論文が発表されており、引き続き努力に期待したい。