

病変型 mtDNA の選別・浄化における ミトファジー関連膜動態の役割

いしはら なおただ

石原 直忠

久留米大学 分子生命科学研究所 高分子化学研究部門 教授

Web page: <http://mitochondria.jp/>

研究概要

近年、機能不全となったミトコンドリアを選別する機構の理解が進展しており、その成果から「障害ミトコンドリアでは融合に関わる GTPase、OPA1 が分解され融合活性を失うことで隔離され、その後 Parkin が局在化しミトファジーに導く」とのミトコンドリア品質管理の基本概念が広く認知されている。しかし融合・分裂・ミトファジーの関連は未だに不明な点が多い。また、品質不良のミトコンドリア構成因子をどのように濃縮・選別し分解するか、というミトコンドリア内部構造の動的変化の詳細に関してはほとんど理解されていない。そこで本研究計画では、ミトコンドリアの持つ DNA (mtDNA) の挙動に着目することで、その分子理解を進める。変異型 mtDNA を持つ細胞に様々な関連因子を変動させ、その変化を定量化することでミトコンドリア浄化機構の解析を進める。また、変異 mtDNA を濃縮し分解に導く機構を理解するため、mtDNA 核様体に着目して解析する。さらに、様々な細胞種・マウス分化組織での効果を調べる。これらの解析結果を総括することで、哺乳動物細胞の動的なミトコンドリアの特性及びその品質管理システムの全容を解明することを目指す。

代表論文

1. T. Ishihara, R. Ban-Ishihara, M. Maeda, Y. Matsunaga, A. Ichimura, S. Kyogoku, H. Aoki, S. Katada, K. Nakada, M. Nomura, N. Mizushima, K. Mihara, N. Ishihara. Dynamics of mtDNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol. Cell. Biol.* 35: 211-223 (2015)
2. O. Udagawa, T. Ishihara, M. Maeda, Y. Matsunaga, S. Tsukamoto, N. Kawano, K. Miyado, H. Shitara, S. Yokota, M. Nomura, K. Mihara, N. Mizushima, N. Ishihara. Mitochondrial fission factor Drp1 maintains oocyte quality via dynamic rearrangement of multiple organelles. *Curr. Biol.* 24: 2451-2458 (2014)
3. R. Ban-Ishihara, T. Ishihara, N. Sasaki, K. Mihara, N. Ishihara. Dynamics of nucleoid structure regulated by mitochondrial fission contributes to cristae reformation and release of cytochrome c. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 11863-11868 (2013)

キーワード

mitochondria
mitochondrial fusion
mitochondrial fission
OPA1
Drp1

mtDNA
nucleoid
quality control