

MITOL 欠損マウスの解析



東京薬科大学 生命科学部
分子生化学研究室・助教

長島 駿

ORGANELLA
Tokyo University of
Pharmacy and
Life Sciences

研究の要旨

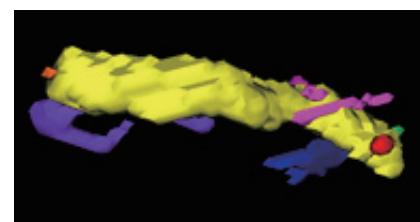
ミトコンドリアはエネルギーを産生する重要な細胞小器官であり、ミトコンドリアの機能を維持するために様々な機構でミトコンドリアの品質管理が行われている。近年、正常なミトコンドリアの機能を保つために小胞体との接着を介した物質のやりとりが重要であることが示唆されている。本研究はミトコンドリアと小胞体の接着を制御するミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL 欠損マウスの解析を通してミトコンドリアと小胞体の接着の様式および機能の解明を行う。

研究の概要

ミトコンドリアはエネルギーを産生する重要な細胞小器官であるが、ミトコンドリアの機能を維持するために他のオルガネラとの相互作用が必要であることが明らかとなりつつある。特に、ミトコンドリアと小胞体の接着点である mitochondria-associated ER membrane (MAM) がミトコンドリアのダイナミクス、アポトーシス、オートファジーなどの様々な機構に関与することが明らかとなり、注目を集めている。この MAM 形成機構のひとつとして Mitofusin2 (Mfn2) が関与する。我々はミトコンドリアの外膜に局在するユビキチンリガーゼ MITOL が Mfn2 を介して MAM 形成を制御することを報告した。MITOL はミトコンドリアと小胞体の接着点を含むミトコンドリアダイナミクスに重要であり、MITOL の異常はミトコンドリアに機能異常を引き起こす。我々を含めこれまでの MITOL に関する研究報告は全て培養細胞などを用いた *in vitro* の報告であり、マウスなどを用いた *in vivo* の研究報告はない。個体は培養細胞のような均一な細胞で形成されておらず、様々な細胞が協調して形成されている。ミトコンドリアの形態も組織によって異なることが知られていることから、ミトコンドリアと小胞体の接着の様式や役割も異なることが予想される。我々は組織特異的な MITOL 欠損マウスを用いて、組織ごとにおける MITOL の機能の違いおよび MAM の役割の違いを明らかにする。本研究は神経細胞、脳、心臓、皮膚特異的に MITOL を欠損したマウスを用いて各組織における MITOL と MAM の役割の解明を行う。

図 ミトコンドリアと小胞体の形態

1つのミトコンドリア(黄色)に複数の小胞体(赤、青、紫、ピンク、緑)が接着した3次元構築画像。



関連論文

1. Nagashima S, Yanagi S. (2014) Role of MITOL in mitochondrial dynamics and disease. *Seikagaku*. 86(1):63-7. Review. Japanese.
2. Nagashima S, Tokuyama T, Yonashiro R, Inatome R, Yanagi S. (2014) Roles of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/MARCH5 in mitochondrial dynamics and diseases. *J Biochem*. 155(5):273-9. Review
3. †Sugiura, A., †Nagashima, S. (†^{eq}equally contribution), Tokuyama, T., Amo, T., Matsuki, Y., Ishido, S., Kudo, Y., McBride, H.M., Fukuda, T., Matsushita, T., Inatome, R., and Yanagi, S. (2013) MITOL regulates endoplasmic reticulum-mitochondria contacts via Mitofusin2. *Mol. Cell* 51, 1-15 (査読あり)
4. Nagashima, S., Fukuda, T., Kubota, Y., Sugiura, A., Nakao, M., Inatome, R., and Yanagi, S. (2011) CRAG protects neuronal cells against cytotoxicity of expanded polyglutamine protein partially via c-fos-dependent AP-1 activation. *J. Biol. Chem.* 286(39), 33879-33889 (査読あり)
5. Sugiura, A., Yonashiro, R., Fukuda, T., Matsushita, N., Nagashima, S., Inatome, R., and Yanagi, S. (2011) A mitochondrial ubiquitin ligase MITOL controls cell toxicity of polyglutamine-expanded protein. *Mitochondrion* 11(1), 139-146 (査読あり)