

A C T I V I T Y R E P O R T

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

オルガネラの
接触場の形成機構と
破綻による疾患

MITOL による MAM 制御機構と関連疾患の解明



東京薬科大学 生命科学部
分子生化学研究室・教授

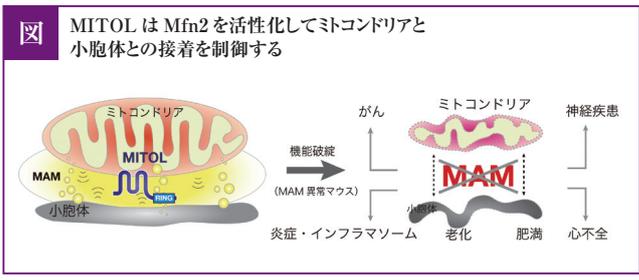


研究の要旨

私たちは、ミトコンドリアユビキチンリガーゼである MITOL を同定し、MITOL が Mitofusin-2 を介してミトコンドリアと小胞体の接着 (MAM) を制御していることを世界で初めて明らかにした。MITOL の機能解析を通してオルガネラ接触場の形成と制御機構の解明を目指す。また、MITOL 欠損マウスを用いて神経変性疾患、心不全、がんにおける MAM の機能と破綻による病態との関連を検証する。

研究の概要

真核細胞内の様々なオルガネラには固有のタンパク質が存在し、それらが機能することで、細胞に必要な物質とエネルギーが産生されている。種々のオルガネラは、独自の機能を発揮すると共に、オルガネラ間で情報を交換し、連携して細胞の維持、増殖、分化を成し遂げている。このオルガネラ間の情報交換には、異なるオルガネラが直接接触する場である“オルガネラ接触場”が重要な役割を担っている。特に小胞体とミトコンドリアの接触領域 (Mitochondria-associated membrane : MAM) は、効率的なカルシウムの受け渡しや脂質代謝の制御に重要な役割をすることが知られていたが、近年、MAM がミトコンドリアの分裂を制御していること (Science 2012)、アポトーシスやオートファゴソームの形成場であること (Nature 2013)、細胞増殖や代謝調節のシグナル伝達の間であること (PNAS 2013) などの驚くべき知見が次々と発表され、MAM の新たな機能が注目されている。さらにアルツハイマー病では、MAM の過形成によるミトコンドリアストレスが病態を増悪させていることが指摘されている。このように MAM 形成異常や破綻が、アルツハイマー病のみならず心疾患、抗ウイルス免疫応答の不全等の様々な病態と密接に関連していることが報告され、医学分野における病態の理解や新たな治療開発においても MAM 研究の推進が急務となっている。このような状況下において、私たちは、ミトコンドリアユビキチンリガーゼである MITOL を同定し、MITOL が Mitofusin-2 を介して MAM を制御していることを世界で初めて明らかにした (Mol. Cell 2013)。MAM 構築の調節因子として機能する MITOL を足がかりとして MAM 機能を解析することによって、オルガネラ接触場の形成と制御機構を多角的に理解することが期待される。(下図)。本研究は、さまざまな病態の理解に貢献し、MAM を標的とした新たな治療法開発の基盤的研究となることが期待される。



関連論文

- 1.Sugiura, A., Nagashima, S., 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. *Molecular Cell*. 51:1-15. (査読有)
- 2.Yonashiro, R., Kimijima, Y., Shimura, T., Kawaguchi, K., Fukuda, T., Inatome, R., and *Yanagi, S. (2012) Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL blocks S-nitrosylated MAP1B-light chain 1-mediated mitochondrial dysfunction and neuronal cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 109:2382-2387. (査読有)
- 3.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*. 11:139-146. (査読有)
- 4.Yonashiro, R., Sugiura, A., Miyachi, M., Fukuda, T., Matsushita, N., Inatome, R., Ogata, Y., Suzuki, T., Dohmae, N., and *Yanagi, S. (2009) Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL ubiquitinates mutant SOD1 and attenuates mutant SOD1-induced ROS generation. *Molecular Biology of the Cell*. 20:4524-4530. (査読有)
- 5.Yonashiro, R., Ishido, S., Kyo, S., Fukuda, T., Goto, E., Matsuki, Y., Ohmura-Hoshino, M., Sada, K., Hotta, H., Yamamura, H., Inatome, R., and *Yanagi, S. (2006) A novel mitochondrial ubiquitin ligase plays a critical role in mitochondrial dynamics. *EMBO Journal*. 25:3618-3626. (査読有)