

ミトコンドリアの質を管理する仕組みを発見

～不良ミトコンドリアをオートファジーで分解する新たなメカニズムを明らかに
英国科学雑誌「Nature」掲載～

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教 星野 温ら日米国際共同研究グループは、ゲノムワイドの網羅的スクリーニングにより不良ミトコンドリアをオートファジー（自食作用）で分解する“マイトファジー”と呼ばれる現象の詳細なメカニズムを明らかにし、本件に関する論文が現地時間 2019 年 10 月 16 日（水）に英国科学雑誌「ネイチャー」オンライン速報版に掲載されましたのでお知らせします。

ミトコンドリアは細胞におけるエネルギー産生の中心を担い、酸化ストレスにも関係する細胞内小器官です。そのためミトコンドリアの機能異常は心不全をはじめとする様々な疾患や老化に関係し、その機能維持が疾患・老化予防にとっても重要になります。我々は以前よりミトコンドリアの機能維持において非常に重要な役割を果たすマイトファジーの研究を行っています。

今回はゲノム編集技術クリスパーを用いたスクリーニングから、ミトコンドリアで産生されたエネルギーATPを運搬するANTというタンパクが、マイトファジーの制御も行い、さらにANT1遺伝子異常で認めるミオパチー（筋肉の疾患の総称）においてマイトファジー不全がその病態に関係していることを明らかにしました。

本研究によりミトコンドリアの質を管理する分子メカニズムの理解が進み、今後マイトファジーによるミトコンドリアの機能改善に基づく疾患・老化予防法の開発にも貢献することが大いに期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名：ネイチャー（オンライン速報版） 発行元国：イギリス https://www.nature.com 記事掲載： https://www.nature.com/articles/s41586-019-1667-4 掲載日：2019 年 10 月 16 日（現地時刻）
論文情報	The ADP/ATP translocase drives mitophagy independent of nucleotide exchange （日本語訳：ADP/ATP 交換輸送体は交換輸送機能とは独立してマイトファジーを制御する） 代表著者： 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 星野 温 /ペンシルバニア大学 医学部 共同著者： ペンシルバニア大学 医学部 Wei-jia Wang /厦門大学生命科学研究所 ペンシルバニア大学 医学部 和田正吾

	ペンシルバニア大学 医学部	Michael P. Morley
	ペンシルバニア大学 医学部	Chris McDermott-Roe
	ペンシルバニア大学 医学部	Chantell S. Evans
	フィラデルフィア小児病院	Douglas C. Wallace
	ペンシルバニア大学 医学部	Erika L. F. Holzbaur
	ペンシルバニア大学 医学部	Zoltan Arany (責任著者)

【論文概要】

1. 本研究の背景

ミトコンドリアは細胞のエネルギーである ATP を産生するだけでなく、酸化ストレスや細胞死の制御も行っており、細胞・臓器の恒常性維持にはミトコンドリアが正常にはたっていることが非常に重要です。ミトコンドリアにも寿命があり、機能が低下したミトコンドリアはオートファジーのシステムで分解処理され、これはマイトファジーと呼ばれています。マイトファジーに関連するいくつかの遺伝子異常はパーキンソン病などの神経変性疾患の原因となることが知られています。また我々のこれまでの研究から心不全や糖尿病においても、マイトファジーが低下することでミトコンドリア機能異常が進行し病気を悪化させていることが分かっています。このためマイトファジーを活性化することが病気・老化の予防につながると考えられていますが、マイトファジーに基づいた治療法は確立されておらず、さらなる詳細な分子メカニズムの解明が求められています。

2. 研究内容・成果の要点

ADP/ATP 交換輸送体がマイトファジーに必須である事の発見

本研究ではマイトファジーの詳細な分子メカニズムを明らかにするために、ゲノム編集技術クリスパーを用いたゲノムワイド順遺伝学的スクリーニングを行いました。この結果、ミトコンドリアで作られたエネルギーである ATP をミトコンドリアの外に運び出す ADP/ATP 交換輸送体 ANT がマイトファジーの制御も行っていることが分かりました。ANT はミトコンドリアの内膜に存在しますが、同じ内膜にある TIM23 複合体と TIM44 を介して結合します。そこでマイトファジーにおいて重要な PINK1 というタンパクの安定化をサポートしているため、ANT が欠損すると PINK1 がプロテアゾーム系で分解されマイトファジーのプロセスが進まなくなります。

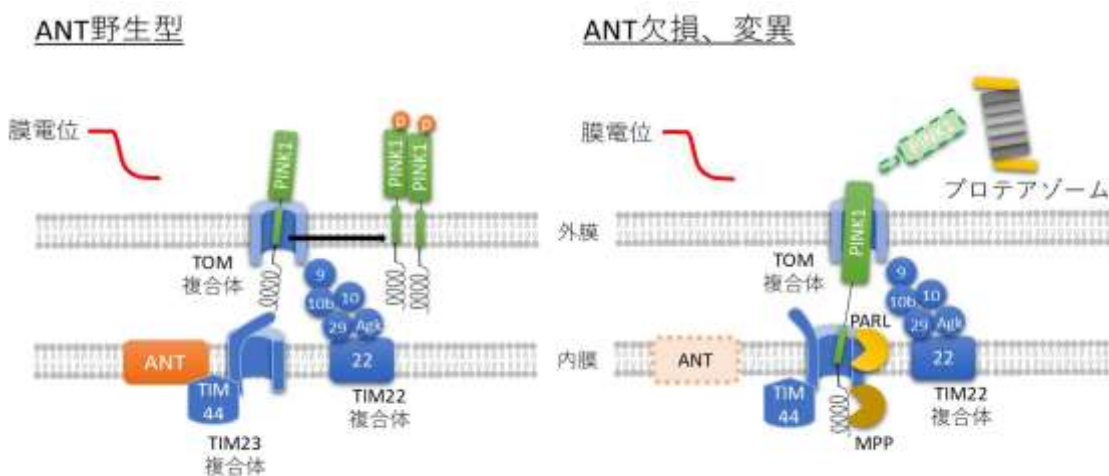


図 ADP/ATP 交換輸送体である ANT がマイトファジー因子である PINK1 の安定化に必須

ANT1 遺伝子変異で認めるミオパチーにミトファジー不全が関係している

これまで ANT1 遺伝子変異による疾患として、心筋症から外眼筋麻痺まで様々なミオパチーが報告されています。その原因としてミトコンドリアで産生された ATP を細胞質へ運搬できなくなることが考えられていました。しかし、一部の変異では ADP/ATP 交換輸送能が正常であり、そのような変異ではミトコンドリア DNA の変異と増加がこれまでも報告されていました。今回、いくつかの ANT1 変異の検討を行ったところ、ADP/ATP 交換輸送能が維持されている変異ではミトファジー誘導能が障害されていることが分かりました。そのため ADP/ATP 交換輸送能の低下と共に、ミトファジー不全が ANT1 遺伝子異常疾患の病態となっていることが示唆されました。

3. 今後の展開と社会への アピールポイント

ミトファジーによるミトコンドリアの質向上は神経変性疾患、心不全、糖尿病などの新規治療標的として、現在非常に期待されています。本研究で明らかとなった分子メカニズムを起点としたミトファジー活性化により、**新たな疾患・老化予防方法の開発が期待**されます。

本研究は日本学術振興会、上原記念生命科学財団、持田記念医学薬学振興財団、米国国立衛生研究所、米国心臓病学会の研究助成によって行われました。

《関係先行研究》

Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Iwai-Kanai E, Ikeda K, Ueyama T, Ogata T, Matoba S. Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β cell function in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:3116-21.

Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ikeda K, Ueyama T, Ogata T, Matoba S. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun*. 2013;4:2308.

<研究に関すること>

京都府立医科大学大学院循環器内科学
助教 星野 温
電 話 : 075-251-5511
E-mail : a-hoshi@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

広報センター [事務局 : 研究支援課] 土屋
電 話 : 075-251-5804
E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp