

ミトコンドリアの融合と分裂の分子機構とその生理機能

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

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とする2重膜構造のオルガネラであり、細胞内で融合と分裂を繰り返しながら動的にその構造を変化させています。ミトコンドリア分裂によりアポトーシスが促進されること、ミトコンドリア融合因子が神経変性疾患の原因遺伝子となること、またこの動的なミトコンドリアの変化がミトコンドリアの品質管理に関与することなどから、近年その分子機構が注目されるようになってきました。

私達はこれまでにミトコンドリアの融合と分裂に関与する3グループのGTPase群に注目して解析をおこなってきています。外膜のGTPase、Mitofusin (Mfn)は外膜の融合に、内膜のGTPase、Opa1は内膜の融合及び内膜のクリステ構造形成に機能しています。細胞質のGTPase、Drp1はミトコンドリア分裂点に局在化し、分裂を促進すると考えられています。その中でも、融合に機能するGTPaseの生化学的及び細胞生物学的解析から、GTP加水分解の機能やミトコンドリアの活性による融合制御の分子機構を明らかにしてきています。

一方、私達はDrp1を欠損した細胞及びマウスを構築し、細胞と個体における生理機能の解析を行っています。Drp1を欠損した培養細胞はミトコンドリアの分裂が阻害され細胞内に極めて発達したミトコンドリアネットワークが形成されます。しかし予想に反して、この細胞は正常細胞と同様に増殖しミトコンドリアの呼吸活性もほぼ正常であったことから、ミトコンドリア分裂は細胞の生存及び増殖に必須でないことが明らかになりました。

しかし、Drp1の全身欠損マウスは胎生12.5日以降に致死となり、また神経特異的Drp1欠損マウスは神経形成不全となりました。これらの結果から、ミトコンドリア分裂は胎児期発生、特に神経細胞内でのミトコンドリア配置制御に重要な機能を持つことが明らかになりました。

今後、生化学的、細胞生物学的手法を用いてその分子機構の詳細解析を進めながら、並行してマウスの発生・分化におけるミトコンドリア動態の生理的意義を解析していきたいと考えています。

参考文献：

- N. Ishihara et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nature Cell Biology*, 11:958-966 (2009)
- N. Ishihara et al. Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J.* 25: 2966-2977 (2006)
- N. Ishihara et al. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity. *J. Cell Sci.* 117: 6535-6546 (2004)