

課題番号 13

細胞内代謝の変化に応答するミトコンドリア小胞の 分子メカニズム

[1] 組織

代表者：田中 敦

(山形大学医学部メディカルサイエンス
推進研究所)

対応者：小椋 利彦

(東北大学加齢医学研究所)

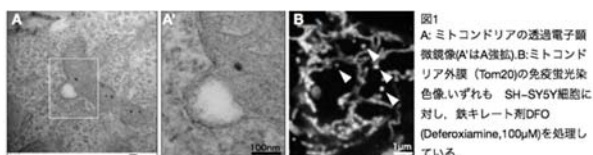
研究費：物件費 140,240 円，旅費 9,760 円

[2] 研究経過

ミトコンドリアは細胞内エネルギーの生産の場として中心的な役割を果たすだけでなく、多岐にわたる生命活動に必須な生反応の場である。近年、ミトコンドリアの機能を維持することの生理的意義について多くの知見が報告され、機能維持メカニズムが崩壊することで、さまざまな疾患・老化などの原因となると考えられるようになった。

さらに近年、生物に必須の金属元素である鉄の、主な細胞内代謝の場であるミトコンドリアが、細胞内鉄の恒常性にも大きく寄与していることが示されつつあり、その機能の破綻が、上記のような疾患・老化などのイニシエーションとして働いていることが予想されている。

本研究計画では、事前調査から明らかにしてきた、細胞内鉄代謝の変化に応答するミトコンドリアの膜構造変化に注目し(図1)、その変化を引き起こす分子メカニズムの解明を目指した。これにより、ミトコンドリアが加齢による鉄代謝変化にどのように対応しているかの全体像を捉え、その破綻や加齢による機能の低下が、細胞内鉄の動きをどのように変化させ、細胞内環境へ影響を与えるのかについて知見を得ることを目指した。



以下、研究活動状況の概要を記す。2019年4月に、ミトコンドリアの機能維持メカニズムと加齢、細胞機

能の恒常性維持についての研究討論を、受入れ研究室にて行い、外部研究者(北海道大学・東北大学工学部研究者など)との情報交換から、ミトコンドリア機能の維持だけでなく、機能の積極的な抑制・亢進なども細胞は行っているのではないかとこの視点から、新たな研究の方向性を見出した。また、2019年5月には、ホログラフィック顕微鏡メーカーとの実機を用いた技術討論を行い、本研究計画に必須な技術である、生細胞でのミトコンドリアの動態観察の可能性について、既存の顕微鏡に加えての可能性を議論した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

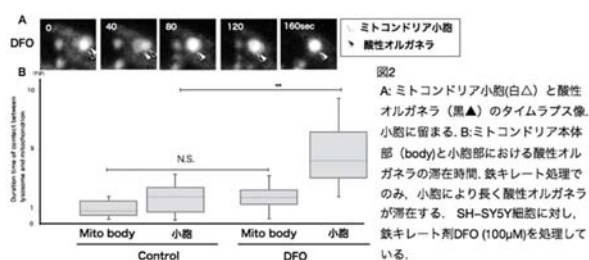
本年度は下記の課題について研究遂行した。

1. ミトコンドリアが生細胞内で、他のどのような細胞小器官とのコミュニケーションをとっているかの検討(観察)

ホログラフィック顕微鏡および、ミトコンドリアやその他の細胞小器官を遺伝子導入により可視化した細胞株を用いた生細胞観察を行ったところ、多数のミトコンドリアと他の細胞内小器官の接触像が得られ、また各細胞内小器官のラベリングにより、これまで報告されている接触以外にも、膜構造物が存在する可能性を見出した。これらの成果から、ミトコンドリアダイナミクス観察のための実験手法の確認と検討をさらに進めることとなった。

2. ミトコンドリアが生細胞内で他の細胞小器官とコミュニケーションをとることと細胞内鉄の動態との関係性検討

上記1.の観察結果から、さらに細胞を鉄代謝異常の状況においたとき(鉄過剰・鉄欠乏など)の変化を観察した。結果、ミトコンドリアは鉄の細胞内量と、それらの鉄の存在場所(膜内・膜外など)によって、接触する細胞小器官を変えること、またそれらの変化を阻害することにより、細胞内の環境悪化が極端に亢進することを見出した(図2)。



これらの成果は、ミトコンドリアが細胞内環境を維持するために、積極的な細胞小器官どうしの接触と何らかの情報・物質の交換を行っており、またそのメカニズムの破綻は、疾患や老化における増悪因子となることを示しており、今後さらなる分子メカニズムの解明により、抗加齢・疾患予防などに役立つ可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、受入れ研究室でのミトコンドリア解析の技術・情報が飛躍的に向上した。また、下記に示す内容の成果として、複数の学会発表、シンポジウム開催、新たな研究プロジェクトへの応募などにつながった。今後、論文の投稿を予定している。

[4] 成果資料

(1) 田中敦:「ミトコンドリアをハブとした細胞内鉄動態の解析と疾患へのつながり」北海道大学大学院医学研究院遺伝子病制御研究所セミナー, 2020年2月(札幌)(招待講演)

(2) Atsushi Tanaka, Yuta Konno, Sevan Mattie, Heidi M McBride: 「Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis」第42回日本分子生物学会年会ワークショップ Dynamic response of cells to environmental changes: how do organelles respond?, 2019年12月(福岡)(オーガナイザーおよび講演)

(3) Atsushi Tanaka: Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis: Mitochondria as a hub for iron trafficking, OIST (沖縄科学技術大学院大学) セミナー, 2019年11月(那覇)(招待講演)

(4) 田中敦:「ミトコンドリアが感知し応答する細胞内鉄動態とその崩壊による疾患」慶応大学医学部循環器内科・ブリストル・マイヤーズスクイブ社・心筋代謝研究会セミナー, 2019年8月(新宿)(招待講演)

(5) 田中敦:「細胞内鉄代謝の変化に応答するミトコンドリアのダイナミクスと機能」第8回生命科学阿波おどりシンポジウム(徳島大学医学部), 2019年8月(徳島)(招待講演)

(6) Atsushi Tanaka, Yuta Konno, Sevan Mattie, Heidi M McBride: Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis, EMBL Conference: 8th

Congress of the International BioIron Society, 2019年5月(ドイツ・ハイデルベルク)(採択発表)

(7) Ken Matsumoto, Naoki Hayashida, Taisei Yajima, Yumi Kawamata, Atsushi Kubo, Atsushi Tanaka, Toshihiko Ogura 「The role of Urolithin Binding Protein, UBP in the energy metabolism」第42回日本分子生物学会年会, 2019年12月(福岡)(ポスター)

(8) Naoki Hayashida, Ken Matsumoto, Taisei Yajima, Atsushi Tanaka, Toshihiko Ogura 「The target screening for a drug, "anti-sarcopenia"」第42回日本分子生物学会年会, 2019年12月(福岡)(ポスター)

(9) 原 裕一, 田中 敦, 日野啓輔 「NAFLD 進展, 発癌抑制のためのミトコンドリア品質管理とその分子機構」日本消化器病学会雑誌 第116巻 A60・日本消化器病学会総会, 2019年5月(金沢)(シンポジウム)