

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

| | | | | | |
|--|-----------------|--|---------|--------|---------------|
| 研究テーマ (和文) AB | | ユビキチン化を介した損傷ミトコンドリアの排除機構解析 | | | |
| 研究テーマ (欧文) AZ | | Elimination of damaged mitochondria through ubiquitination | | | |
| 研究氏 代 表 名 者 | カタカナ CC | 姓)ヤナギ | 名)シゲル | 研究期間 B | 2008 ~ 2010 年 |
| | 漢字 CB | 柳 | 茂 | 報告年度 Y | 2010 |
| | ローマ字 CZ | Yanagi | shigeru | 研究機関名 | 東京薬科大学 |
| 研究代表者 CD 所属機関・職名 | 東京薬科大学 生命科学部・教授 | | | | |
| 概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください) | | | | | |
| <p>1. <u>ミトコンドリアセプチンによる傷害ミトコンドリアの認識機構の解析</u> 培養細胞に紫外線を照射して、ミトコンドリアの機能低下とミトコンドリアセプチンのミトコンドリア移行との相関性を調べた。 (結果)ミトコンドリアセプチンの破壊およびユビキチン化したミトコンドリアに特異的に集積していることが示された。加えて、ミトコンドリアセプチンが傷害ミトコンドリアの compartment に関与している可能性が示唆された。これらのことにより、セプチンファミリーの共通の役割が明らかになるかもしれない。</p> <p>2. <u>ミトコンドリアセプチンによる酸化誘導機構の解析</u> ミトコンドリアセプチンとペルオキシソーム、リソソームとの関係に注目する。具体的には培養細胞を用いてミトコンドリアセプチンとペルオキシソームを蛍光染色して、共局在について共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。 (結果)ミトコンドリアセプチンがリソソームと共局在していることが観察された。ペルオキシソームとの関係についても解析してみたが、共局在は認められなかった。</p> <p>3. <u>ミトコンドリアセプチンによるユビキチン化誘導機構の解析</u> ミトコンドリアセプチン封入体は C 末端に位置するコイルドコイル領域を介して封入体のユビキチン化を誘導する。この分子メカニズムを解析した。 (結果)私達が同定したミトコンドリアに特異的に局在するユビキチンリガーゼ MITOL がこのユビキチン化を触媒しているのではないかと考え、解析したところ、MITOL は関与していない可能性が示された。MITOL 以外のユビキチンリガーゼの関与が推測される。</p> <p>4. <u>MITOL の生理的基質の探索</u> MITOL の機能を知るために、MITOL 結合分子を探索した。 (結果)酵母のツーハイブリッド法を用いて MITOL の結合分子を検索した。その結果、興味深いタンパク質がいくつか同定されている。現在、これらの分子と MITOL との会合の生理的意義について解析している。</p> | | | | | |
| キーワード FA | ミトコンドリア | ユビキチンリガーゼ | | | |

(以下は記入しないでください)

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA | | | | | 研究課題番号 AA | | | | | | | | |
| 研究機関番号 AC | | | | | シート番号 | | | | | | | | |

| 発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい） | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------|---|-------|--|--|--|--|---------|--|
| 雑誌 | 論文標題 GB | | | | | | | | |
| | 著者名GA | | 雑誌名GC | | | | | | |
| | ページGF | ～ | 発行年GE | | | | | 巻号 GD | |
| 雑誌 | 論文標題 GB | | | | | | | | |
| | 著者名GA | | 雑誌名GC | | | | | | |
| | ページGF | ～ | 発行年GE | | | | | 巻号 GD | |
| 雑誌 | 論文標題 GB | | | | | | | | |
| | 著者名GA | | 雑誌名GC | | | | | | |
| | ページGF | ～ | 発行年GE | | | | | 巻号 GD | |
| 図書 | 著者名HA | | | | | | | | |
| | 書名HC | | | | | | | | |
| | 出版者HB | | 発行年HD | | | | | 総ページ HE | |
| 図書 | 著者名HA | | | | | | | | |
| | 書名HC | | | | | | | | |
| | 出版者HB | | 発行年HD | | | | | 総ページ HE | |

欧文概要EZ

1. Recognition of damaged mitochondria by mitochondrial-septin (M-septin)

We investigated whether M-septin translocates to the damaged mitochondria induced by UV irradiation in HEK293 cells. As a result, a specific accumulation of M-septin in damaged mitochondria with ubiquitin signal was observed. In addition, M-septin was found to be involved in compartment of damaged mitochondria in cells. These results suggested that M-septin plays an important role in the blockade of cell toxicity derived from damaged mitochondria by using partition formation like other septin family.

2. Oxidation of damaged mitochondria by M-septin

We observed a strong signal of oxidation in inclusions of damaged mitochondrial by M-septin, suggesting a relationship between M-septin and peroxisome. However, a clear co-localization between M-septin and peroxisome was not detected. Other mechanism may be involved in the oxidation of damaged mitochondria.

3. Ubiquitination of damaged mitochondria by M-septin

We could not detect the ubiquitination of damaged mitochondrial by C-terminal deleted mutant of M-septin, suggesting that the coiled-coil region of M-septin is required for the ubiquitination of damaged mitochondria. We have previously identified a mitochondrial ubiquitin ligase MITOL. Therefore, we investigated whether MITOL is involved in this ubiquitination of damaged mitochondria. However, MITOL could not ubiquitinate the damaged mitochondria. Other unknown ubiquitin ligase(s) may be involved in this pathway.

4. Search for physiological substrates of MITOL

We tried to identify the substrates of MITOL by a yeast two-hybrid screen and several candidate proteins were identified. Further studies should be continued to demonstrate physiological interaction between candidate proteins and MITOL.