

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の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	哺乳動物ミトコンドリアの分裂サイト形成と膜分裂過程の全容解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Mechanism of mitochondrial fission: from the initial formation of fission sites to the membrane scission in mammals				
カカナ CC	姓)オオテラ	名)ヒデノリ	研究期間 B	2011 ~ 2012 年	
漢字 CB	大寺	秀典	報告年度 YR	2013 年	
ローマ字 CZ	OTERA	HIDENORI	研究機関名	九州大学	
研究代表者 CD 所属機関・職名	九州大学大学院医学研究院・助教				
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)	ミトコンドリアの分裂は細胞機能の維持に極めて重要であり、その破綻は老化、神経変性疾患などにおける神経細胞死などの原因となる。細胞質に存在するダイナミンファミリー型 GTPase である Drp1 がミトコンドリア分裂の実行因子として働く。内在性 Drp1 は、ミトコンドリア上にドット状構造物として観察される。Mff を RNAi 抑制するとミトコンドリアが伸長して、それに伴い Drp1 は細胞質に散在してしまう。それとは対照的に Mff の過剰発現により Drp1 のリクルートが促進されミトコンドリア分裂が亢進する。従って、Mff はミトコンドリア分裂に必用な Drp1 リクルートの際の受容体であることを示唆している。Drp1 はおそらく Mff と共にミトコンドリア膜面上に自己会合により巻き付き膜を切断する。MIEF1 は Drp1 と結合して Drp1 の自己会合を促進して GTP 加水分解活性を阻害する。一方、Mff は MIEF1 による Drp1 加水分解活性の阻害をキャンセルする。これらの結果から、MIEF1 は GTP 結合型 Drp1 と結合して加水分解を停止させ、この間ミトコンドリア上で Drp1 の自己会合を安定化させるのではないかと予想された。				
キーワード FA	ミトコンドリア	オルガネラ形態	GTPase		

(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ください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	New insight into the mechanism and physiologic function of mitochondrial fission.							
	著者名 ^{GA}	Otera H, Ishihara N, Mihara K.	雑誌名 ^{GC}	Biochim Biophys Acta					
	ページ ^{GF}	1256~1268	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	1833
雑誌	論文標題 ^{GB}	Mitochondrial Dynamics: Functional Link with Apoptosis.							
	著者名 ^{GA}	Otera H, Mihara K	雑誌名 ^{GC}	International Journal of Cell Biology					
	ページ ^{GF}	Article ID 821676	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	2012
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}

Mitochondrial fission is important for maintaining cellular function, and its dysfunction causes aging, neuronal synaptic loss, and cell death in several human neurologic diseases. The major player of mitochondrial fission is a largely cytosolic member of the dynamin family of GTPases Drp1 in mammals. Endogenous Drp1, observed as dotted structures on mitochondria, was clearly decreased and was dispersed in the cytoplasm in Mff RNAi cells concomitant with mitochondrial network extension. In contrast, Mff overexpression induced mitochondrial fragmentation, concomitant with increased Drp1 recruitment to the mitochondria. These observations indicate that Mff functions as a Drp1 receptor to mediate mitochondrial fission. Drp1 might self-assemble via its ability to homo-oligomerize at Mff-containing foci on the mitochondrial surface, forming spiral structures around the mitochondrial tubules. MiD51/MIEF1 interacts with recombinant Drp1 to inhibit its GTPase activity accompanied by Drp1 oligomerization. In contrast, Mff competes with MiD51/MIEF1 to stimulate Drp1 GTPase activity. Taken together, MiD51/MIEF1 seems to bind oligomerized Drp1 and stabilize them at the surface of the mitochondrial membrane in the GTP-locked state to inhibit mitochondrial fission.