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		ミトコンドリア鉄動態を中心とした品質管理機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Mitochondrial iron metabolism and quality control			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) タナカ	名) アツシ	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	田中	敦	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	TANAKA	ATSUSHI	研究機関名	山形大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		山形大学医学部メディカルサイエンス推進研究所・准教授(採択時:テニュアトラック助教)			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめて下さい。)					
<p>ミトコンドリアはエネルギー生産や脂質代謝、ヘム含有タンパク質合成、カルシウム調節などという細胞にとって極めて重要な機能を有している一方、一旦その機能が崩壊すると様々な疾患の原因となると考えられているオルガネラである。近年ミトコンドリア関連疾患において、多くの神経変性疾患や代謝病の原因がミトコンドリアの機能異常(品質劣化)にあることが報告されている。本研究計画では神経変性疾患の発症メカニズムにおけるミトコンドリアの品質管理の重要性を理解するため、特にオートファジーによるミトコンドリア機能維持メカニズムについて、「不良ミトコンドリア分解(マイトファジー)による品質管理」と、新たに見出した「積極的なミトコンドリア機能維持のために行われる鉄動態制御メカニズム」の2点に注目し、ミトコンドリアの機能破綻過程の検討を行った。</p> <p>その結果、オートファジー欠損マウスにおけるミトコンドリア鉄の異常な減少が認められること、それらの鉄は細胞内で異所性に存在し得ること、これらの鉄動態(細胞内での鉄の移動、局在、利用など)異常が細胞環境の増悪の原因となることを明らかとした。これらの知見はヒト神経由来培養細胞においても再現され、ミトコンドリアの機能維持の指標となるミトコンドリア形態(ダイナミクス)を詳細に検討した結果、ミトコンドリアが鉄欠乏状態に陥ると、ミトコンドリア膜が特異的に突出した小胞様の構造をとることを明らかとした。小胞様構造にはミトコンドリアに関連すると予想される幾つかのオルガネラ、細胞内分解システム、小胞形成のためのシステムが関与していること、小胞には特異的な基質が含まれることも明らかにしており、ミトコンドリアを積極的にメンテナンスするシステムとしては、オートファジーやユビキチン・プロテアソームシステム等従来報告されてきたもの以上に、多様な細胞内メカニズムの関与が予想される結果となった(論文投稿準備中)。</p> <p>今後はこのミトコンドリア小胞の形成をミトコンドリア機能指標として捉えることで、新たなミトコンドリア関連疾患マーカーの検討を行う。</p>					
キーワード FA	ミトコンドリア	オートファジー	品質管理	鉄代謝	

(以下は記入しないで下さい。)

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

Mitochondria produce cellular energy sources in response to cellular demands. Although mitochondria play an essential role in many cellular events, byproducts from mitochondria (e.g. Reactive oxygen species, ROS) may result in significant damage to cellular environment. Accumulation of dysfunctional mitochondria, which is due to impaired quality control system, links to multiple human disorders, especially some of progressive neurodegenerative diseases. Recent studies revealed that selective elimination of damaged mitochondria through the one of quality control system, autophagy, is important for the quality and quantity control of them.

In this research project, we have revealed that autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors or neurodegeneration in a brain, with accumulation of cellular stress and damaged mitochondria. During mitochondrial collapse in autophagy deficit tissues, we also observed that mitochondria in those tissues are hypoactive and accumulate stress-related proteins. Furthermore, we found that liver mitochondria in autophagy-deficient mice show decreased iron content, however total iron contents in a cell is normal. These results suggested that insufficiently low amounts of iron cause insufficient formation of oxidative phosphorylation complex in a mitochondrion, then mitochondrion turn to be inactive. Alos abnormal iron distribution in a cell might cause an aggravating factor for the cellular environment, such as a trigger for fenton reaction.