

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		マイトファジー可視化マウス樹立によるマイトファジーの生理的意義の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Establish the mitophagy detectable mouse to study physiological role of mitophagy			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)カンキ	名)トモタケ	研究期間 B	2014 ~ 2016 年
	漢字 CB	神吉	智文	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Kanki	Tomotake	研究機関名	新潟大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) <p>ミトコンドリアは細胞内で消費される ATP の大半を産生する重要なオルガネラであり、その機能低下は様々な疾患に結びつく。最近の研究から、ミトコンドリアオートファジー(マイトファジー)が機能低下に陥ったミトコンドリアを選択的に分解することで、ミトコンドリア恒常性を維持していると考えられるようになってきた。しかしながら、動物個体内で起きているマイトファジーを観察するのは難しく、その為、マイトファジーの生理的意義もほとんど明らかにされていない。本研究では、マイトファジーを効率よく観察するためのマウス(マイトファジーマウス)を作製し、作製したマウスを用いてマイトファジーの生理的意義の解明を行うことを目的とした。</p> <p>予備実験として、培養細胞に種々の蛍光タンパク質を発現させ、低酸素で誘導されるマイトファジーが観察できる条件を検討した。この結果、ミトコンドリア局在シグナルと 2 つの蛍光タンパク質をタンデムにつないだキメラタンパク質(mito-mCherry-GFP)ミトコンドリアに発現させた細胞では、固定後であってもマイトファジーが効率よく検出できるため、この蛍光タンパク質が発現するトランスジェニックマウスを作製した(マイトファジーマウスと呼ぶ)。マイトファジーマウスを灌流固定し、主要な臓器の切片でマイトファジーを観察したところ、腎臓や肝臓では観察が難しい場合があったが、骨格筋、心筋、脳においては、効率的にマイトファジーを観察することが可能であった。また、これらの臓器では、富栄養状態でもある程度マイトファジーが起こっており、24 時間の飢餓により特に骨格筋、心筋ではマイトファジーが強まることが明らかとなった。このことは、個体内ではマイトファジーは絶えず誘導されており、ミトコンドリア恒常性に寄与している可能性を示唆する。</p>					
キーワード FA	オートファジー	ミトコンドリア	マイトファジー	マウスモデル	

(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}	Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy.								
	著者名 ^{GA}	Yamashita SI et al.	雑誌名 ^{GC}	J Cell Biol.						
	ページ ^{GF}	649~665	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	215	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Mitophagy in yeast: Molecular mechanisms and physiological role.								
	著者名 ^{GA}	Kanki T. et al.	雑誌名 ^{GC}	Biochim Biophys Acta.						
	ページ ^{GF}	2756~2765	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	1853	
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 are essential organelles that function in important cellular events. Thus, the accumulation of mitochondrial damage is related with several disorders including neurodegenerative diseases, cancer, and aging. Recent studies have shown that mitochondria autophagy or mitophagy plays an important role in mitochondrial homeostasis by degrading damaged or excess mitochondria. However, there are limited methods to observe mitophagy in the animal tissues and this makes difficult for us to study the physiological role of mitophagy. In this study, we aim to develop a transgenic mouse which allows us to observe mitophagy efficiently.

As a preliminary experiment, we expressed several kinds of fluorescent proteins in mammalian cell lines and observed hypoxia-induced mitophagy. We found that mitophagy can be efficiently detected when cells express mito-mCherry-GFP chimera proteins in the mitochondria. Thus, we developed transgenic mouse expressing these two fluorescent proteins. Using this mouse, we tested mitophagy in several tissues and could observe mitophagy in skeletal muscle, heart, and brain, although it was difficult in kidney and liver. Interestingly, in skeletal muscle and heart, mitophagy was induced under feeding condition and it was increased by 24-hours starvation. This may suggest that mitophagy is constitutively induced in animal tissues and contributes to mitochondrial homeostasis.