

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		光駆動型ミトコンドリアの開発とその臨床応用 (病態医化学)			
研究テーマ (欧文) AZ		Generation of light-driven mitochondria and its clinical application			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)イマイ	名)ユズル	研究期間 B	2017 ~ 2018年
	漢字 CB	今居	譲	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	IMAI	YUZURU	研究機関名	順天堂大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		順天堂大学 大学院医学研究科・先任准教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) ミトコンドリアの故障や不良ミトコンドリアの蓄積は、様々な疾患の原因となる。パーキンソン病はアルツハイマー病について罹患率の高い神経変性疾患で、ドーパミン神経の変性により運動機能障害が起こる点の特徴である。パーキンソン病の原因遺伝子の解析から、ミトコンドリアの機能低下が原因となるタイプがあることが明らかとなってきた。本研究では、高度好塩菌がもつ光駆動型プロトンポンプ・デルタロドプシン(dR)をミトコンドリア機能の賦活化に利用し、パーキンソン病モデル動物の治療的試みを実施した。まず、加齢によりミトコンドリア変性が進む CHCHD2 変異を原因とするパーキンソン病モデルショウジョウバエのミトコンドリアに dR を発現させ緑色光を照射するシステムを構築した。これにより、緑色光照射下プロトン駆動力とミトコンドリア膜電位が維持された。一日 2 Hz 12 時間の緑色光照射は、CHCHD2 変異ハエの中樞ドーパミン神経終末において ATP 産生の増強、ミトコンドリアの Ca^{2+} 緩衝能の改善、活性酸素種の発生抑制の効果が見られた。これら効果により、ミトコンドリアのクリステ崩壊の抑制、alpha-Synuclein 凝集の抑制、脳ドーパミン量低下・ドーパミン神経の脱落・運動機能障害の改善が観察された。 神経で発現する UCP4A は、プロトンをマトリクス側に流すことにより、マトリクス内で発生した活性酸素種を除去する働きをもつ。ミトコンドリア内膜上の UCP4 を発現抑制すると、dR の神経保護効果はキャンセルされた。この観察から、dR の神経保護効果は、プロトンによる活性酸素種のスカベンジ効果によるものと考えられた。光駆動という点でヒトへの応用には課題があるものの、ミトコンドリア膜上でプロトンにプロトン駆動力を発生させることで神経保護が可能であるという proof of concept を示すことができた。					
キーワード FA	ミトコンドリア	パーキンソン病	バクテリオロドプシン	ショウジョウバエ	

(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}								
	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}

Mitochondrial degeneration is considered the causes of various diseases. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder to Alzheimer's disease, which is characterized by selective loss of midbrain DA neurons and the resultant movement disturbance. Genetic studies to isolate PD genes have revealed that there is a type of PD that caused by mitochondrial dysfunction. Thus, improved mitochondrial functions should be a promising therapeutic strategy for some kinds of PDs. In this study, we introduced a light-driven proton transporter, Delta-rhodopsin (dR), to *Drosophila* mitochondria by which the mitochondrial proton-motive force (Δp) and mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) are maintained in a light-dependent manner. The loss of the PD-associated mitochondrial gene *CHCHD2* resulted in reduced ATP production, enhanced mitochondrial peroxide production and lower Ca^{2+} -buffering activity in dopaminergic (DA) terminals in flies, which were improved by the light-dependent activation of mitochondrion-targeted dR (mito-dR). Moreover, mito-dR suppressed α -synuclein aggregation, DA neuron loss and reduced dopamine content in brain tissues caused by *CHCHD2* loss, improving motor behaviors. These beneficial effects were canceled by neuronal uncoupling protein (UCP) 4A inhibition, suggesting that the ROS suppression by mild uncoupling via UCP is important for this mechanism. Collectively, the enhancement of Δp by mito-dR could improve mitochondrial functions, suppressing ROS generation and subsequent α -synuclein aggregation and neurodegeneration.