



ミトコンドリアDNAの“動き”の制御で ミトコンドリアの機能を向上

理学研究科 生物科学専攻

教授 石原 直忠

Researchmap <https://researchmap.jp/10325516?lang=ja>

研究の概要

ミトコンドリアは酸素呼吸により体内のエネルギー生産を担う重要な細胞小器官です。ミトコンドリアは内部に自身のDNAを持っており、このミトコンドリアDNAが適切に機能発現することがこの酸素呼吸に必要です。ヒト細胞の生細胞観察を行うと、ミトコンドリアDNAが細長いミトコンドリア内で活発に移動していることが観察できますが、そのメカニズムと役割はほとんど理解されていませんでした。今回私達は、ヒト由来の培養細胞を用いて、ミトコンドリアの中のDNAが、細長い管状のミトコンドリアに沿って輸送される分子機構を世界で初めて明らかにしました。

研究の背景と結果

ミトコンドリアは酸素呼吸を行い、細胞内の「発電所」としてエネルギー(ATP)の産生を担う重要な細胞小器官です。このミトコンドリアは細菌の共生を起源としており、その名残として今でも自身の遺伝子、ミトコンドリアDNAを持っています。ヒト由来のHeLa細胞を観察すると、ミトコンドリアDNAは細胞あたり数百コピー以上も存在しています。顕微鏡下に観察すると、ミトコンドリアDNAを含むドット状の構造体が数多く観察されます(図1)。しかし、生きた細胞のミトコンドリアの中で、ミトコンドリアDNAがどのように動くか、その動的変化に関してこれまであまり注目して解析されていませんでした。今回、ミトコンドリアDNAの生細胞内での動きの詳細な観察を行いました。その結果、ミトコンドリアの内膜に存在するATP加水分解酵素であるATAD3Aタンパク質が、ミトコンドリアDNAを細長い管状のミトコンドリアに沿って輸送するために重要であることがわかりました。

タイムラプス撮影によりミトコンドリアDNAを含む構造が移動する速度を測定したところ、ATAD3Aを抑制するとミトコンドリアDNAはほとんど動くことができず、多くはその場に留まったままになりました(図2)。ATAD3Aは、ATP加水分解に必要な領域で、ミトコンドリアDNAと直接結合することがわかりました。これらの結果から、内膜のATAD3Aはミトコンドリア内でミトコンドリアDNAと結合して動かしていることがわかりました(図1、右下図)。

また一方で、本研究グループはこれまでに、ミトコンドリアの分裂を抑制させてミトコンドリアをより長くすると、ミトコンドリアDNAが長いミトコンドリアの一部に集合し巨大化することを見出していました(PNAS 2013)。今回、ミトコンドリアの分裂が起きない細胞で、さらにATAD3Aを抑制すると、ミトコンドリアDNAを含む構造はより小さくなり、また数が増加することを見出しました。長く伸びたミトコンドリアの中では、ATAD3Aが多くのミトコンドリアDNAを活発に動かせ、それらの出会いの機会を増やすことで、ミトコンドリアDNA同士の集合を進めていたことがわかりました。さらにこの時、エネルギー産生に必要な呼吸鎖複合体の量がより増加することがわかりました。つまり、ミトコンドリアDNAの動きは、エネルギーを産生する活性の制御に関与することが明らかになりました(図3)。

研究の意義と将来展望

今回の研究により、ミトコンドリアDNAの輸送に動くタンパク質を世界で初めて見出しました。また、このタンパク質に注目して解析することで、ミトコンドリアDNAの輸送がミトコンドリア活性の制御に関わることも見出しました。これらの発見を応用することで、ミトコンドリアの機能低下を伴う病態の治療技術構築への貢献が期待されます。

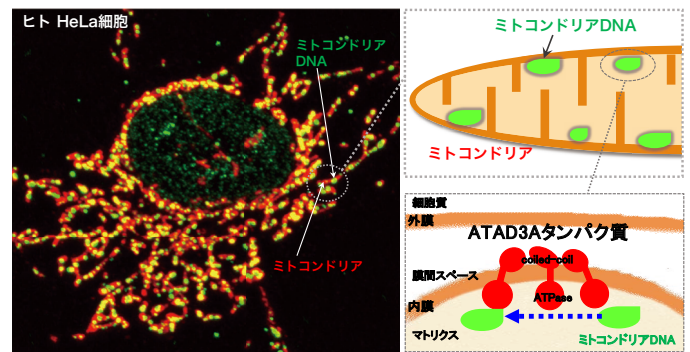


図1

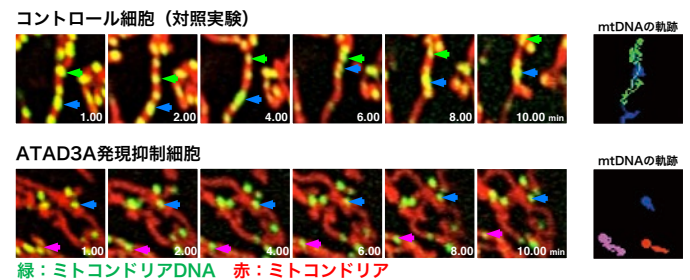


図2

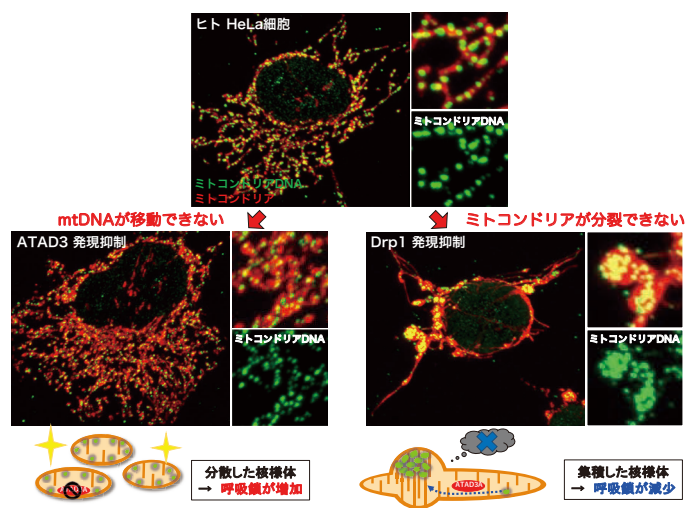


図3

特許

論文 Ishihara, Takaya et al. Mitochondrial nucleoid trafficking regulated by the inner-membrane AAA-ATPase ATAD3A modulates respiratory complex formation. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2022, 119 (47): e2210730119. doi: 10.1073/pnas.2210730119

参考URL <https://mitochondria.jp/>

キーワード エネルギー生産、ミトコンドリア病、ミトコンドリアDNA、ミトコンドリア分裂、呼吸鎖複合体