

ミトコンドリアオートファジー —ミトコンドリア恒常性維持機構—

神 吉 智 丈

新潟大学大学院医歯学総合研究科

バイオシグナリング研究室

Mitochondria Autophagy: Mitochondria Homeostatic Mechanism

Tomotake KANKI

*Laboratory of Biosignaling, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

要 旨

ミトコンドリアは、細胞活動に必須な ATP の大部分を作り出す重要なオルガネラである。その機能が維持されること、即ち、ミトコンドリア恒常性維持は、細胞が正常に機能するため必須である。私たちは、新しいミトコンドリア恒常性維持機構としてミトコンドリアオートファジー（マイトファジー）に着目し研究を行ってきた。ここでは、これまでに明らかにされてきた、マイトファジーの生理的意義、疾患との関わり、分子機構を概説し、私たちが目指している、マイトファジーを用いた疾患治療への応用の可能性について簡単に紹介したい。

キーワード：ミトコンドリア、オートファジー、マイトファジー

はじめに

ミトコンドリアは、細胞が消費する ATP の大部分を電子伝達系で合成する重要な細胞内小器官であり、ミトコンドリアの機能低下は、神経変性疾患、糖尿病など様々な疾患や老化現象の原因となる。こうしたミトコンドリア関連疾患を理解す

るため、ミトコンドリア機能を維持する機構として抗酸化酵素やミトコンドリア DNA の修復酵素の研究などが盛んに行われてきた。ミトコンドリアオートファジー（マイトファジー）は、オートファジーによる選択的なミトコンドリア分解機構であり、ミトコンドリア恒常性維持機構として全く新しい概念である。ここでは、マイトファジー

Reprint requests to: Tomotake KANKI
Laboratory of Biosignaling Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
バイオシグナリング研究室

神 吉 智 丈

を概要と私達のマイトファジー研究の狙いについて説明したい。

オートファジーの概略

オートファジーは、自食作用と訳されるように細胞内のタンパク質やオルガネラを細胞内で消化する現象である。オートファジーはほとんど全ての真核生物に保存された現象で、栄養飢餓など様々な細胞ストレスによって誘導される。オートファジーが開始されると、①細胞質内の一部に脂質二重膜からなる隔離膜と呼ばれる扁平な小胞が形成され、②さらにそれが伸長し、タンパク質やオルガネラを含む細胞質の一部を包み始め、③隔離膜の伸長が終了すると末端が融合し、閉じた脂質二重膜構造のオートファゴソームとなる。④オートファゴソームは、その外膜がリソソーム（酵母では液胞）と融合しオートリソソームを形成する（酵母では、液胞内腔にオートファゴソームの内膜だけが運び込まれる。この脂質膜をオートファジックボディーと呼んでいる）。⑤オートリソソーム（酵母では液胞）内に運び込まれた内膜と取り込まれた細胞質成分は加水分解酵素によって分解される。こうして分解された細胞質成分は、アミノ酸という形で細胞質に放出され、栄養飢餓などのストレス応答に必要なタンパク質を作るのに再利用される。この様にオートファジーは、細胞が生き延びるためのストレス応答の一つである。

マイトファジーとは

オートファジーが細胞質の様々な構成因子を非選択的に分解しているのに対して、マイトファジーはミトコンドリアを選択的に分解する現象である。ミトコンドリアがオートファジーによって分解されている事は、電子顕微鏡による観察により既に1960年代から知られていた¹⁾しかしながら、その分子機構、生理的意義や疾患との関連、さらには本当に選択的にミトコンドリアを分解しているのかどうかでさえ明らかにされていなかった。

最近5-6年間の諸家の研究が結実し、マイトファジーが若年性パーキンソン病と関わりがあること²⁾赤血球の成熟過程に重要であることや³⁾⁴⁾その分子機構が明らかになってきた。

若年性パーキンソン病とマイトファジー

若年性パーキンソン病の責任遺伝子として同定された PARK2 と PARK6 がコードする Parkin と PINK1 は、それぞれユビキチンリガーゼ、キナーゼ活性をもつタンパク質であるが、その変異が何故パーキンソン病発症に関わるかは全く解明されていなかった。最近の研究から、PINK1 が脱分極したミトコンドリアに特異的に蓄積し、PINK1 依存的に Parkin がミトコンドリアに集まっていること、さらに Parkin によってユビキチン化されたミトコンドリアがオートファジーによって分解されていることが解明された²⁾⁵⁾。このことから、Parkin, PINK1 の機能不全はオートファジーによる脱分極したミトコンドリアの分解を不能にし、脱分極したミトコンドリアが黒質神経細胞に蓄積することがパーキンソン病の原因ではないかと考えられている。

赤血球の成熟過程とマイトファジー

赤血球は赤芽球から分化する過程で脱核し、その直後にミトコンドリアが細胞内から消失することが知られていたが、そのメカニズムは明らかでなかった。Schweers らと Sandoval らは、赤血球の分化過程でミトコンドリア外膜タンパク質 Nix 依存的にマイトファジーが誘導されミトコンドリアが分解されていること、さらに Nix ノックアウトマウスでは、成熟した赤血球にミトコンドリアが残存し貧血を生じることを見出している³⁾⁴⁾。

出芽酵母におけるマイトファジーの分子機構

私達は、出芽酵母をモデル生物としてマイトファジーの分子機構の研究を行ってきた。その結果、新規マイトファジー関連タンパク質 Atg32 の

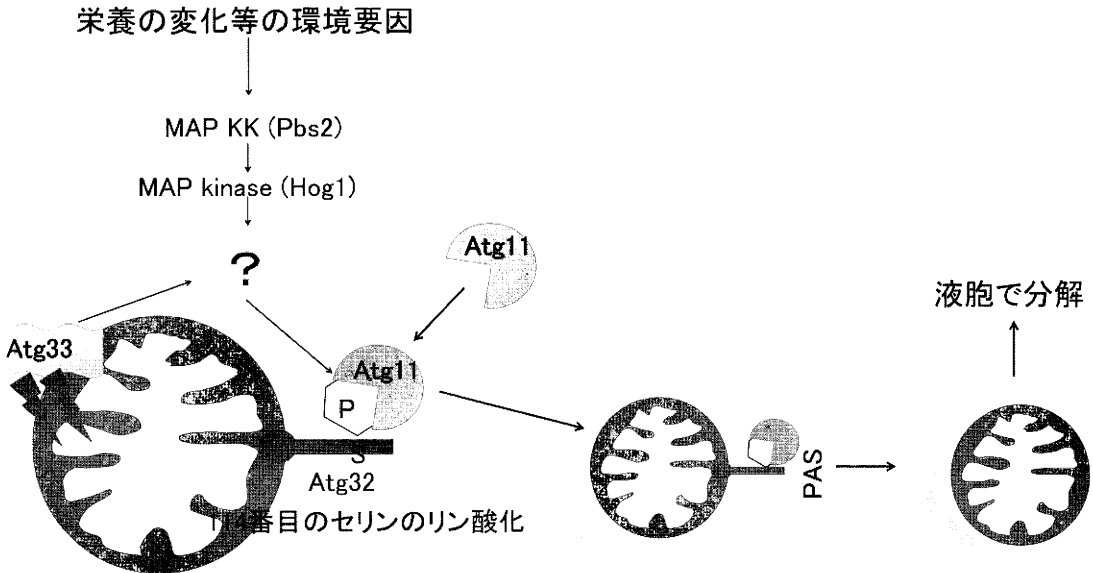


図1 マイトファジー誘導時にミトコンドリア外膜のAtg32の114番目のセリンがリン酸化され、リン酸化されたAtg32は細胞質に局在するアダプタータンパク質Atg11と特異的に結合する。Atg11はミトコンドリアを隔離膜形成の場であるPASに移動させ、PASでミトコンドリアは隔離膜に包まれて、最終的には液胞に運ばれ分解される。また、Atg32のリン酸化にはMAPキナーゼHog1とその上流のPbs2が関与している事が明らかとなっている。

発見、その機能解析、マイトファジーを制御するシグナル経路まで、これまでに明らかとなっているマイトファジーの分子機構の大部分を解明してきた^{6)–9)}。その詳細を図1に示す。

ミトコンドリア恒常性維持機構としてのマイトファジー

マイトファジーは、オートファジーによる選択的なミトコンドリア分解機構を意味するが、最近の研究から、マイトファジーは特に機能低下に陥ったミトコンドリアを選択的に分解していると考えられるようになってきた。Twigらはミトコンドリアが分裂後、膜電位が低いミトコンドリア断片をオートファジーが分解していることを、Kimらはオートファジーが光傷害を受けたミトコンドリアを選択的に分解することを、Nowikovskyらは出芽酵母のMdm38不全株でミトコンドリア機

能が低下しオートファジーがミトコンドリアを分解していることを報告している^{10)–12)}。このように、そのメカニズムは不明であり証拠も断片的ではあるが、マイトファジーは特に機能低下したミトコンドリアを選択的に分解し、ミトコンドリア恒常性維持に貢献していることを支持する報告が蓄積されてきている。

マイトファジー研究の今後

マイトファジーは、これまで研究されてきたミトコンドリアの抗酸化酵素やDNAの修復酵素と全く異なった、新しいミトコンドリア恒常性維持機構である。私達は、マイトファジーを理解し利用することが、種々のミトコンドリア関連疾患の病態解明および治療に有用であると考えている。即ち、マイトファジーを適切に誘導することが出来れば、ミトコンドリア関連疾患の患者細胞に蓄

積した異常なミトコンドリアを分解し、ミトコンドリアの機能を回復させることが可能であるという考えである。こうした観点から、私達は、ヒトにおけるマイトファジーの分子機構解明とマイトファジー誘導薬物の探索に主軸を移しながら研究を進展させていきたいと考えている。

参考文献

- 1) Ericsson JL: Studies on induced cellular autophagy. I. Electron microscopy of cells with in vivo labelled lysosomes. *Exp Cell Res* 55: 95 - 106, 1969.
- 2) Narendra D, Tanaka A, Suen DF and Youle RJ: Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 183: 795 - 803, 2008.
- 3) Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, Schumacher A, Prchal JT, Chen M and Wang J: Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature* 454: 232 - 235, 2008.
- 4) Schweers RL, Zhang J, Randall MS, Loyd MR, Li W, Dorsey FC, Kundu M, Opferman JT, Cleveland JL, Miller JL and Ney PA: NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 19500 - 19505, 2007.
- 5) Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, Shen J, Cookson MR and Youle RJ: PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 8: e1000298, 2010.
- 6) Aoki Y, Kanki T, Hirota Y, Kurihara Y, Saigusa T, Uchiumi T and Kang D: Phosphorylation of Serine 114 on Atg32 mediates mitophagy. *Mol Biol Cell* 22: 3206 - 3217, 2011.
- 7) Kanki T and Klionsky DJ: Mitophagy in yeast occurs through a selective mechanism. *J Biol Chem* 283: 32386 - 32393, 2008.
- 8) Kanki T, Wang K, Baba M, Bartholomew CR, Lynch - Day MA, Du Z, Geng J, Mao K, Yang Z, Yen WL and Klionsky DJ: A genomic screen for yeast mutants defective in selective mitochondrial autophagy. *Mol Biol Cell* 20: 4730 - 4738, 2009.
- 9) Kanki T, Wang K, Cao Y, Baba M and Klionsky DJ: Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy. *Dev Cell* 17: 98 - 109, 2009.
- 10) Twig G, Elorza A, Molina AJ, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, Stiles L, Haigh SE, Katz S, Las G, Alroy J, Wu M, Py BF, Yuan J, Deeney JT, Corkey BE and Shirihai OS: Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 27: 433 - 446, 2008.
- 11) Kim I and Lemasters JJ: Mitophagy selectively degrades individual damaged mitochondria after photoirradiation. *Antioxid Redox Signal* 14: 1919 - 1928, 2011.
- 12) Nowikovsky K, Reipert S, Devenish RJ and Schweyen RJ: Mdm38 protein depletion causes loss of mitochondrial K^+/H^+ exchange activity, osmotic swelling and mitophagy. *Cell Death Differ* 14: 1647 - 1656, 2007.