

代謝コミュニケーションを介したミトコンドリアダイナミクスの解明

安藝 翔

東京大学先端科学技術研究センター ニュートリオミクス・腫瘍学分野

【研究の背景】

ミトコンドリアは「エネルギー産生を担う均質なオルガネラ」という古典的概念から「代謝コミュニケーションにより高次機能を制御するオルガネラ」へと変貌してきた。ミトコンドリアの融合と分裂(ミトコンドリアダイナミクス)のバランスは、ミトコンドリアの形態・機能を維持する生命現象の根幹であり、その破綻は様々な疾患の原因となる。時々刻々とダイナミックにミトコンドリア形態は変化するが、ミトコンドリアダイナミクス、特にミトコンドリア融合の詳細な機構は、依然として不明な点が多い(図)。

【目 的】

本研究では、生体レベルの恒常性維持にも寄与する、ミトコンドリア融合の分子機構に迫る。

【方 法】

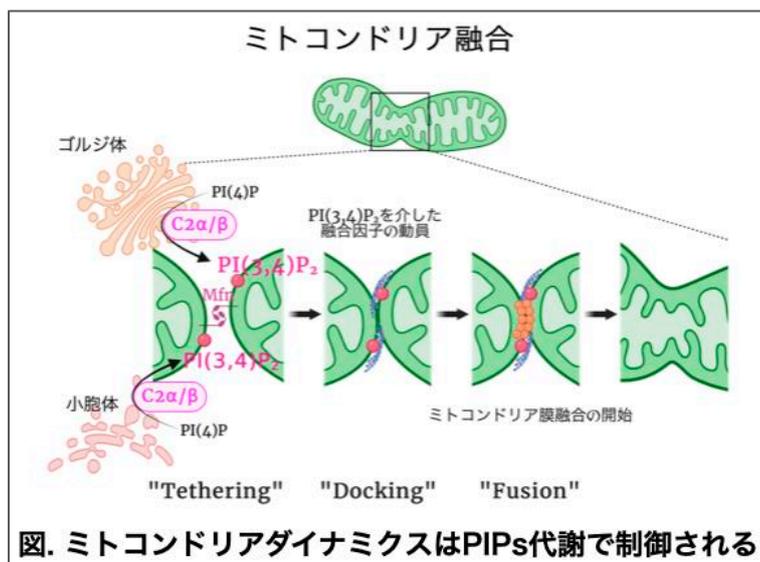
ミトコンドリアダイナミクスの分子機構解明にあたり、形質膜、オルガネラ膜を構成するリン脂質、ホスホイノシタイド(PIPs)に着目した。PIPs は、特定の PI キナーゼ/ホスファターゼによって生成される 7 つの異なる PIPs 種で構成され、細胞内における多様な PIPs の代謝は、オルガネラをはじめとした細胞内膜輸送を制御することが知られている^{1,2)}近年では PIPs の一つである PI(4)P のミトコンドリア分裂への関与が報告され、オルガネラにおける PIPs 代謝が注目されている³⁾本研究では、各種 PIPs 特異的プローブイメージングと超解像オルガネライメージングを融合した、独自の超解像ミトコンドリアライブイメージング系や、三次元-光・電子相関顕微鏡法(3D-CLEM)を用いて、PIPs 代謝で制御されるミトコンドリア融合の分子機構を解析した。さらに、心筋細胞特異的なミトコンドリア融合関連 PIPs 代謝酵素 KO マウスを作製し、小動物用心エコーや、単離心筋を解析することで、生体—臓器レベルにおけるミトコンドリア融合の寄与を評価した。

【結 果】

ミトコンドリア融合の分子機構を明らかにするために、ミトコンドリア融合プロセスを調節する PIPs を探索したところ、PI(3,4)P₂ がミトコンドリア外膜(OMMs)に膜融合関連因子を動員することで、ミトコンドリア融合を促進することを見出した(図)。また、超解像オルガネライブイメージングから、PI(3,4)P₂ が恒常的にミトコンドリア上に存在するのではなく、ゴルジ体や小胞体など、他のオルガネラから供給される事を明らかにした。PI(3,4)P₂ 代謝酵素のノックダウンは、ミトコンドリア融合因子(Mfn1/2 など)、分裂因子(Drp1 など)の発現レベルは変化せず、また、Mfn1/2 は正常にミトコンドリア融合部位に動員されるにも関わらず、著しいミトコンドリア断片化を示した。また、断片化ミトコンドリアでは著しい機能低下が観察された。さらに、心筋細胞特異的な PI(3,4)P₂ 代謝酵素 KO マウスは、断片化ミトコンドリアが蓄積し、心臓収縮不全を呈し生後 1~2 日以内に死亡した。

【考 察】

上記の結果から、 $PI(3,4)P_2$ は新規 OMMs 融合因子であり、OMMs における PIPs レベルの変化がミトコンドリアダイナミクスを制御することを見出した。さらに KO マウスの解析から、ミトコンドリアダイナミクスの破綻は、重篤な循環器疾患を引き起こすことが示唆され、オルガネラ階層における代謝変容からなる、「生体—臓器—細胞—オルガネラ」の高深度にわたる代謝フィードバック機構が明らかとなり、オルガネラダイナミクスの理解が細胞内現象に留まらず、生体レベルでの生理・病理機能の理解へと繋がると考えられる。



【臨床的意義・臨床への貢献度】

一代謝物の変動が、オルガネラ形態制御に留まらず、重篤な循環器疾患をもたらすインパクトは非常に大きいと考えられる。報告者が見出した $PI(3,4)P_2$ 代謝酵素は、これまで特異的な阻害剤が無く、その機能研究が取り残されてきたという歴史があり、本研究成果は新たな治療標的、及び戦略をもたらす事が期待される。

【参考・引用文献】

1. Aki, S., Yoshioka, K., Takuwa, N. & Takuwa, Y. TGF β receptor endocytosis and Smad signaling require synaptojanin1, PI3K-C2 α -, and INPP4B-mediated phosphoinositide conversions. *Mol. Biol. Cell* 31, 360–372 (2020). 10.1091/mbc.E19-11-0662, Pubmed:31913757.
2. Aki, S., Yoshioka, K., Okamoto, Y., Takuwa, N. & Takuwa, Y. Phosphatidylinositol 3-kinase class II α -isoform PI3K-C2 α is required for transforming growth factor β -induced smad signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 290, 6086–6105 (2015). 10.1074/jbc.M114.601484, Pubmed:25614622.
3. Nagashima, S. et al. Golgi-derived PI(4)P-containing vesicles drive late steps of mitochondrial division. *Science* 367, 1366–1371 (2020). 10.1126/science.aax6089, Pubmed:32193326.