

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	荒磯 裕平
研究機関名	金沢大学
所属部署名	医薬保健研究域 保健学系
役職名	准教授
研究課題名	ミトコンドリア動態に着目した初期発生の研究
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

「異常ミトコンドリア」の蓄積は細胞機能の破綻に繋がり、その蓄積機序の解明はミトコンドリア関連疾患研究に大きな波及効果を持つ。本研究ではミトコンドリアの恒常性維持に働くタンパク質群の立体構造に着目し、1 原子レベルの構造解析と 1 個体レベルの臨床医学を繋ぐイノベーション創出を目的とした。

本年度は特に、ミトコンドリア分裂制御因子 Drp1 の構造・機能解析が進展した。Drp1 はミトコンドリア外膜上の受容体にリクルートされ、脂質膜に沿ってリング状構造をとり、GTP 加水分解に伴ってミトコンドリアを切断すると考えられてきたが、その分子機構には不明な点が多い。本研究では、タンパク質の動作をナノスケールで解析可能な高速原子間力顕微鏡を用いて、Drp1 の二量体構造を可視化した。さらに GTP 依存的にオリゴマー化する様子や、脂質二重膜にリクルートされる瞬間を 1 分子レベルで捉え、Drp1 の分子動態の一端を解明した。さらに Drp1 をコードする遺伝子には、小児性のてんかんをはじめ、神経系の疾患変異が多数報告されており、Drp1 の機能異常と疾患発症を繋ぐ分子機序に大きな注目が集まっている。本研究では、病原性変異を導入した Drp1 の構造解析も並行して実施しており、現在は正常型 Drp1 との比較解析によって、Drp1 病原変異がミトコンドリア分裂異常を引き起こす仕組みの解明を試みている。

その他にも、ミトコンドリアにおけるタンパク質配送や分解、遺伝暗号翻訳、膜融合など、ミトコンドリア恒常性維持に不可欠なタンパク質複合体の構造解析が進行中である。クライオ電子顕微鏡や高速原子間力顕微鏡を用いた従来型の構造解析に加え、クライオ電子線トモグラフィー法等の *in situ*、*in vivo* での構造解析にも挑戦し、生理環境下・生体膜上でのタンパク質の振る舞いを明らかにし、ミトコンドリアを異常化させる分子機構を紐解いていきたい。