

「大脳皮質錐体ニューロンの軸索におけるミトコンドリアの性質と役割」

平林 祐介

東京大学大学院工学系研究科

シナプス前終末のミトコンドリアにおいて酸化リン酸化により産生された ATP は、エネルギー消費の大きいシナプス小胞のリサイクリング、シナプス小胞への神経伝達物質の再充填、などに用いられ、神経伝達物質放出を支えると考えられてきた。しかし、大脳皮質錐体ニューロン (CPN) の軸索にあるシナプス前終末のうち、ミトコンドリアを含むものは 50% にすぎず、軸索における ATP 供給におけるシナプス前部ミトコンドリアの必要性には疑問が残る。さらに、軸索ミトコンドリアは細胞体や樹状突起に局在するものよりも有意に小さく (直径約 1 μm 以下)、酸化リン酸化能力をどの程度持つのかにも疑問が残る。これらの点を明らかにするため、我々は培養系および生体内の発達期および成熟マウス CPN において、個々の軸索ミトコンドリアにミトコンドリア DNA (mtDNA) が存在するかを調べた。免疫蛍光による mtDNA や関連タンパク質の検出、走査型イオン伝導顕微鏡を用いた単一軸索ミトコンドリアの単離後の定量 PCR など、複数のアプローチを用いた結果、約 80% の軸索ミトコンドリアは mtDNA を保持しないことが明らかになった。また、ATP センサーを用いた解析から、樹状突起のミトコンドリアは ATP を産生するのに対し、軸索ミトコンドリアは ATP 産生の収支をみると、ATP を消費していることがわかった。つまり、複合体 V (ATP 合成酵素) は主に逆方向に働き、ミトコンドリア膜電位を維持するために ATP を消費していると考えられる。これらの知見は、軸索ミトコンドリアが主要な ATP 産生源であるという従来の見方を覆し、代わりにシナプス前でのカルシウム緩衝やアミノ酸合成といった、神経伝達物質放出に必要な他の重要な役割を果たしている可能性を示唆している。