

ミトコンドリアオートファジー (マイトファジー) (Mitophagy)

神吉 智文

(新潟大学大学院 医歯学総合研究科)

オートファジーは細胞質中のタンパク質やオルガネラを分解する機構で、ほとんどの真核生物において高度に保存されている。栄養飢餓、酸化ストレスなどの様々なストレスによってオートファジーが誘導されると、細胞質内に隔離膜と呼ばれるカップ状の脂質二重膜構造が出現し、隔離膜の伸展とともに細胞質成分が包み込まれ、最終的には完全に閉じられた球状構造のオートファゴソームを形成する。次に、オートファゴソームがリソソーム(酵母や植物では液胞)と融合することで、取り込んだ細胞質成分は分解される。分解の結果生じたアミノ酸などは、栄養源として再利用される。ミトコンドリアオートファジー(マイトファジー)は、オートファジーがミトコンドリアを選択的に分解する機構である(図1参照)。

ミトコンドリアは、細胞が消費するATPの大部分を産生しているが、この過程で一定量の活性酸素も漏出している。このためミトコンドリアは絶えず酸化傷害にさらされており、経時的な機能低下を免れ得ない。マイトファジーは、機能低下に陥ったミトコンドリアや細胞のエネルギー要求量に対して余剰なミトコンドリアを選択的に分解することで細胞内のミトコンドリア恒常性を維持していると考えられている。

マイトファジーは多くの真核生物で観察されているが、オートファジーがミトコンドリアを選択する分子機構は、酵母と哺乳類で大きく異なっている。出芽酵母ではミトコンドリア外膜に存在する膜タンパク質 Atg32 が、細胞質のオートファジー因子 Atg11 と特異的に結合することで分解するミトコンドリアが選択されている。一方、哺乳類には Atg32 の明確なホモログは存在せず、マイトファジーに関わる複数の因子が報告されている。最もよく研究されているのは、Parkin・PINK1 が関わるマイトファジーで、PINK1 が膜電位の低下したミトコンドリア上で安定化し、ユビキチンリガーゼである Parkin をそのミトコンドリアに集積させる。その結果、ミトコンドリア外膜タンパク質がユビキチン化され、ユビキチン化を指標にミトコンドリア分解が進んでいく。また、NIX、BNIP3、FUNDC1、BCL2L13 などのミトコンドリア外膜に局在するタンパク質が関与するマイトファジーも報告されている。

マイトファジーの動物個体における生理的意義は不明な点が多い。マウスでは、多くの臓器で常時一定量のミトコンドリア分解が起こっていると考えられている。一方、積極的に誘導されるマイトファジーを観察した例は少なく、網状赤血球から赤血球への最終分化の過程でミトコンドリア除去のために誘導されるマイトファジーや、寒冷刺激に応答して増加したベージュ細胞(白色脂肪細胞から分化したと考えられているミトコンドリアに富む細胞)が白色脂肪細胞に退行する時に誘導されるマイトファジーが知られているが、多くの点で未解明である。

参考文献:

- ・古川健太郎、神吉智文 *化学と生物* 54: 266-272 (2016)
- ・Liu L et al. *Cell Res.* 24: 787-795 (2014)

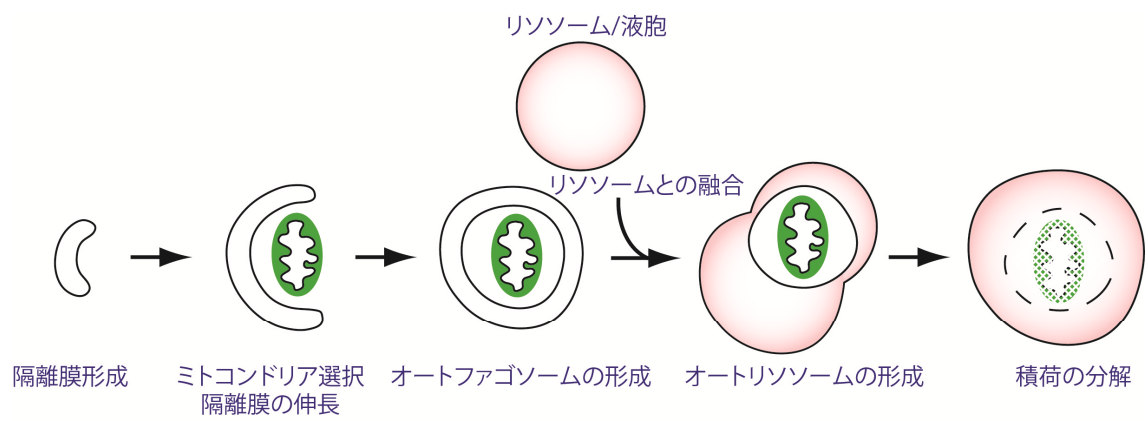


図1 オートファジーによるミトコンドリア分解過程