

論文の内容の要旨

論文題目 筋肉細胞における呼吸鎖超複合体の可視化とその応用

氏名 小林 天美

近年、進行性かつ全身性に生じる骨格筋の障害として“サルコペニア”が注目されており、特に加齢が原因で生じる一次性サルコペニアの発症機序の解明を目的とした研究が推進されている。一次性サルコペニアの発症要因の一つとして骨格筋のミトコンドリアの異常・機能低下が挙げられる。ミトコンドリアは、ほぼ全ての真核生物の細胞に存在する細胞内小器官であり、生命活動に必要なエネルギー（ATP）産生を主に行っている。ミトコンドリアの加齢性変化は骨格筋の老化機構に関与しており、ミトコンドリアの機能維持は骨格筋の質の維持に必須である。しかし、その分子メカニズムや老化との関連については不明な点が多い。

ミトコンドリアの内膜には呼吸鎖複合体が存在しており、この呼吸鎖複合体は複合体 I, II, III, IV という 4 つの異なる複合体により構成され、ATP 合成酵素が働くためのプロトン濃度勾配をつくり出している。最近、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I, III, IV が結合しできる超複合体が骨格筋におけるエネルギー産生を制御し、筋肉細胞のミトコンドリアの機能に直接的な影響を与えることが示され、骨格筋の老化機構にもミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成が関与していることが示唆された。本研究では、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の検出手法として、Förster 共鳴エネルギー（Förster resonance energy transfer; FRET）の原理を利用して、呼吸鎖複合体 I と IV のそれぞれのサブユニット NDUFB8 と COX8A を蛍光タンパク質で標識し、この 2 つのサブユニット間の距離に依存した FRET シグナルの変化として筋培養細胞内での超複合体形成 の変化を可視化、定量化することに成功した。

また、本手法を応用し、加齢マウスの骨格筋で筋力・運動耐用能やエネルギー代謝量を増加させる化合物として報告されていた Beta-lapachone が筋培養細胞内でミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成を促進させ、ミトコンドリアの機能を上昇させることを示した。

これらの結果より、本手法は、呼吸鎖超複合体の形成制御に関わるメカニズム研究から疾患応用研究まで幅広く適用可能であると考えられ、骨格筋の加齢・老化研究に有用であることが示めされた。