



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



埼玉医科大学
Saitama Medical University

[PRESS RELEASE]

2013年7月12日

東京大学医学部附属病院
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

筋肉運動の持続力を生み出すミトコンドリア遺伝子の発見

—ミトコンドリア呼吸鎖のスーパー複合体を作る因子が酸素呼吸の効率を上げる—

酸素を使って脂肪や糖質を燃やす有酸素運動においては、筋肉中の細胞内小器官であるミトコンドリアが必要です。ミトコンドリアで効率的に呼吸反応（呼吸鎖）が行われることにより、筋肉を動かすためのエネルギーが生み出されます。呼吸反応を促進させる酵素群には、5つの複合体が存在し、より効率的な呼吸反応のためには、これらのうちの3つの複合体がさらに巨大なスーパー複合体をつくることが知られていましたが、その仕組みについてはこれまでほとんど明らかになっていませんでした。

今回、東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター抗加齢医学講座 特任教授の井上聡、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 講師の池田和博らは、ミトコンドリア呼吸鎖のスーパー複合体形成に必要なCOX7RPタンパク質を世界に先駆けて発見しました。COX7RPを欠損させたマウスは持続的な運動ができなくなるのに対して、COX7RPを過剰に発現させたマウスでは運動持続力がのびるマラソンランナー型になることがわかりました。COX7RPは筋肉の運動持続能に必要なエネルギー産生とともに体温維持にも重要であり、内分泌や代謝の異常による病気の新たな治療のターゲットになることが期待されます。

本研究は文部科学省の科学研究費補助金「新学術領域研究」およびセルイノベーション事業の支援を得て行われました。この研究成果は日本時間7月16日午後6時に英国科学雑誌（Nature Communications）に発表します。

【発表者】

井上 聡

（東京大学医学部附属病院 抗加齢医学講座 特任教授）

池田和博

（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門 講師）

【研究の背景】

細胞内小器官であるミトコンドリアでは、ミトコンドリアの内膜上に存在する5つの呼

吸鎖複合体（複合体 I~V；用語解説 1）によって酸素呼吸反応が行われています。これにより、呼吸で取り込んだ酸素を消費しつつ、生命活動に必要なエネルギーを保存し利用する際に必要なアデノシン三リン酸（ATP；用語解説 2）の合成を行っています。最近の研究によって、これら 5 つの呼吸鎖複合体がそれぞれ単独で膜上に存在しているのではなく、複合体同士の結合により形成される“スーパー複合体”（用語解説 3）という巨大な構造体の状態で存在し、効率的に酸素呼吸を行っていることがわかってきました。しかしながら、今までスーパー複合体の形成を制御する因子についてはほとんど知られていませんでした。ミトコンドリアは、正常な生体の生理機能に重要な細胞内小器官であり、その機能の破綻は、筋力低下や中枢神経症状を主とするミトコンドリア病をはじめ、老化、糖尿病、がん、など様々な疾患に深くかかわっています。そのため、スーパー複合体の形成とその活性制御に関するメカニズムを解明することは、これら疾患の理解に役立つと期待されています。

【研究の内容】

これまで、東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター抗加齢医学講座（井上聡講座長）と埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門（池田和博講師を中心として）では、疾患・がんにおける遺伝子発現の制御に関するメカニズムの解明と診断・治療・創薬への臨床応用を目指し研究を進めてきました。そして、疾患・がんにおける遺伝子発現の制御に関わる因子として独自に性ホルモン応答遺伝子を同定してきました。今回、井上聡、池田和博らは、文部科学省の科学研究費補助金「新学術領域研究」（生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御）と革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）の支援を得て、性ホルモン応答遺伝子である *COX7RP* が、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III と IV を複合体 I に結合させてスーパー複合体を形成する、新しい因子であることを世界に先駆けて発見しました。

生体内における *COX7RP* タンパク質の作用を解析するため、*COX7RP* の発現を消失させたマウス（*COX7RP* ノックアウトマウス）を作製したところ、胎仔線維芽細胞において複合体 IV であるシトクロム c オキシダーゼ（COX；用語解説 4）の酵素活性が低下し、複合体 V における ATP の産生も抑制されました。この *COX7RP* ノックアウトマウスは、骨格筋での COX 活性の低下とともにトレッドミルを用いた運動持続時間が短縮し、早く疲労を呈することがわかりました。また、*COX7RP* ノックアウトマウスでは、熱の産生に重要な褐色脂肪細胞（用語解説 5）が過剰に脂肪を蓄積して機能低下を示し、寒冷における発熱が不十分でマウスが低体温症になりやすいことがわかりました。逆に、*COX7RP* を過剰発現するマウスを作製すると、トレッドミルでの運動持続能が亢進してマラソンランナー型の特徴をもつようになり、寒冷の環境にあっても *COX7RP* ノックアウトマウスで見られたような低体温症を防ぐことが可能であることがわかりました。さらに、この *COX7RP* の細胞内作用メカニズムを解析し、*COX7RP* がミトコンドリアの呼吸鎖複合体 III と IV を I に結び付けてスーパー複合体形成を促進する分子であることを世界で初めて解明しました。

これらの結果より、*COX7RP* はミトコンドリアの呼吸鎖スーパー複合体の形成を促進してより効率的な呼吸反応を引き起こし、個体の運動や発熱に必要なエネルギー代謝に貢献していることが判明しました。ミトコンドリアは様々な生命現象に関わる細胞内小器官であり、その機能破綻は多くの疾患、老化などに関与しています。ミトコンドリア呼吸鎖は細胞内 ATP 産生を司る経路であり、ミトコンドリアが関わる生理作用と疾患においても貴重な報告となることが予想されます。

【用語解説】

- 1) 呼吸鎖複合体：ミトコンドリアの内膜上に存在する細胞呼吸に関わる酵素群。呼吸鎖複合体 I, II, III, IV が行う電子の受け渡し（電子伝達系）と呼吸鎖複合体 V である ATP 合成酵素が行う酸化的リン酸化の一連の反応によって、酸素を消費し ATP を産生する。
- 2) ATP：アデノシン三リン酸。ATP のリン酸基の加水分解によって発生するエネルギーは生体の様々な反応に利用されており、「生体のエネルギー通貨」とも言われる。
- 3) スーパー複合体：呼吸鎖複合体 I~V で形成される巨大な複合体。ミトコンドリアの呼吸鎖複合体は超複合体を形成して効率よく呼吸反応を行っていることが解明されつつある。
- 4) シトクロム c オキシダーゼ：ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 IV。電子伝達系の最後のステップであり、シトクロム c から電子を受け取り、酸素に転移させ水に変換する。
- 5) 褐色脂肪細胞：褐色を呈する脂肪組織で多数のミトコンドリアを含む。ミトコンドリアの内膜に存在する脱共役タンパク質によって発熱し、その熱は体温維持などに使われる。

【発表雑誌】

雑誌名：Nature Communications

論文名：A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle

掲載日：電子版にて日本時間 7 月 16 日午後 6 時（欧州英国標準時間：7 月 16 日午前 10 時）に掲載

【参照 URL】

Nature Communications ホームページ (<http://www.nature.com/ncomms/index.html>)

〈本件に関するお問合せ先〉

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 抗加齢医学講座

特任教授 井上 聡

電話：03-3815-5411（代表）PHS 37299

FAX：03-5800-6530

E-mail：INOUE-GER@h.u-tokyo.ac.jp

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

遺伝子情報制御部門

講師 池田 和博

電話：042-984-4606

FAX：042-984-4541

E-mail : ikedasaitama-med.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

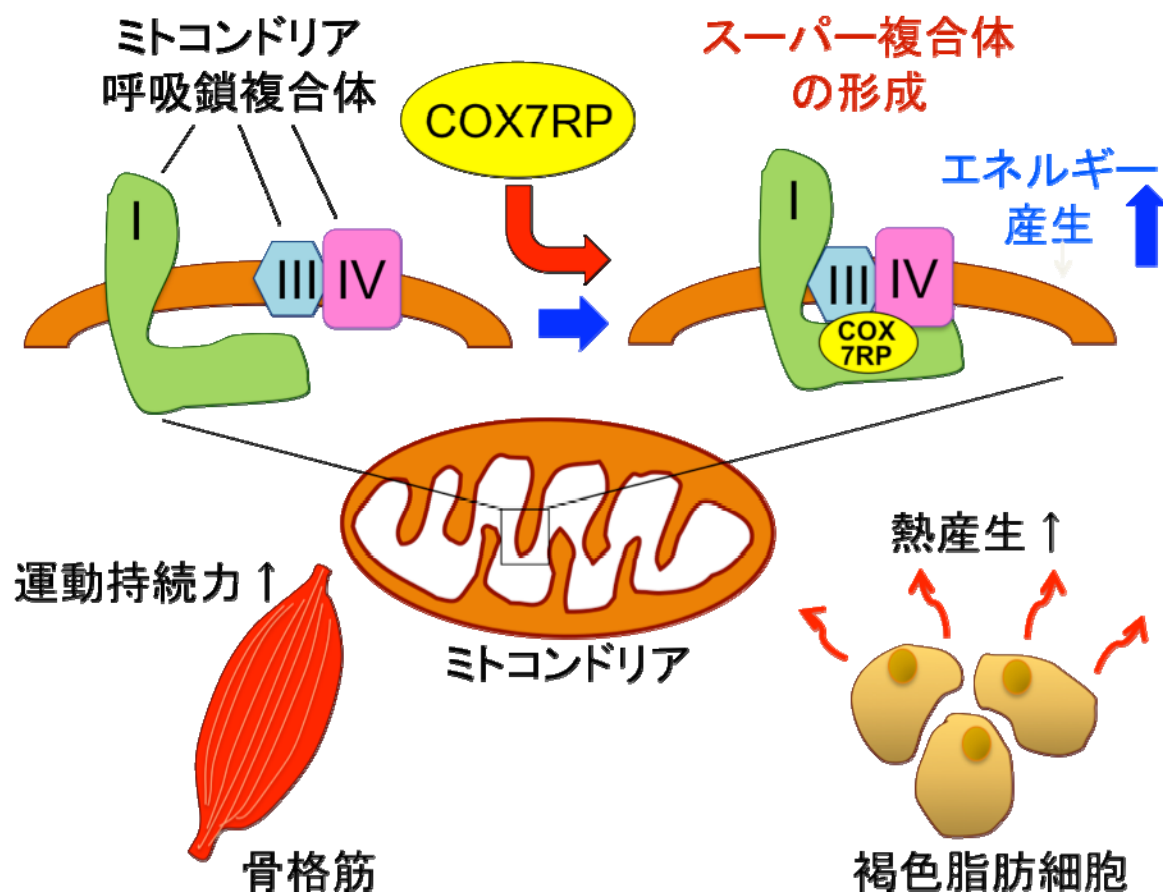
東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

【添付資料】



(参考) ミトコンドリア呼吸鎖のスーパー複合体の形成を促進する COX7RP の骨格筋と褐色脂肪細胞における作用

ミトコンドリアによる酸素呼吸では、呼吸鎖複合体のうち、IとIIIとIVが結合してスーパー複合体を形成するとエネルギー産生の効率が上がります。COX7RPは呼吸鎖複合体IIIとIVを複合体Iに結合させることによってスーパー複合体の形成を促進し、呼吸活性の上昇とそれに引き続くエネルギー(ATP)産生を増加させます。COX7RPは骨格筋では運動持続能に必要なエネルギー産生、褐色脂肪細胞では熱産生に作用しています。ミトコンドリアは体の中の様々な生理作用や病気に関係しており、COX7RPの発見は、ミトコンドリアによるより効果的な酸素呼吸の仕組みを解明する糸口となると期待されます。