

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		マイトファジーの分子機構の解明		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	上級研究員・丸山達朗		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所	/	/
	職名・氏名	主任研究員・的場一晃		
	所属	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所	/	/
	職名・氏名	特任研究員・Hasan Moynul		
受け入れ教員	職名・氏名	教授・野田展生		
概要 (100～150字程度)		マイトファジー関連タンパク質の構造・機能解析を通じて、基点形成に関わる膜上集合機構ならびにミトコンドリア分裂関連タンパク質の脂質膜作用を明らかにし、マイトファジーの分子機構の一端を解明した。		
研究目的 (300字程度)		マイトファジーは、損傷した、あるいは不要となったミトコンドリアをオートファジー経路によって選択的に分解し、細胞機能の恒常性維持に寄与する機構である。マイトファジーの誘導に伴い、関連タンパク質はミトコンドリア膜上で集合して基点を形成する。この基点形成はマイトファジー開始の鍵となる重要な過程であるが、その分子機構は十分には解明されていない。さらに、マイトファジー時に生じるミトコンドリア分裂を担うタンパク質が、どのような仕組みで分裂を制御しているのかについても不明な点が多い。そこで本研究では、主として構造生物学的手法を用いて、マイトファジー関連タンパク質の構造、機能、および膜上での挙動を解析し、マイトファジーの分子機構を解明することを目的とした。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		昨年度までに、マイトファジーのレセプター分子とそのアダプター分子の相互作用を網羅的に解析し、天然変性領域を介した多価相互作用が形成されることを明らかにした。さらに、試験管内においてレセプター分子とアダプター分子から成る基点形成を再構成した結果、これらがリポソーム膜上で集合することを新たに見いだした。今年度は、この集合体の形態および性質をより詳細に調べるため、支持平面膜上で集合体を形成させ、共焦点顕微鏡により観察を行った。その結果、レセプター分子は濃縮相と希薄		

	<p>相の二相に分離し、バイノーダル分解を示すことが分かった。さらに、そこにアダプター分子を添加すると、濃縮相に局在するとともに、希薄相が網目状へと相転移し、スピノーダル様分解を示すことが分かった。また、リン酸化されたレセプター分子を同様に観察したところ、バイノーダル分解に加え、希薄相が粒状へと相転移し、粒状のスピノーダル分解が共存していることが分かった。そこにアダプター分子を添加すると、相状態を維持したまま局在した。以上の結果から、アダプター分子の結合やリン酸化により、レセプター分子の集合体はエネルギー的に安定な状態から不安定な状態へ移行し、より反応性に富んだ集合体へと再編成されることが示唆された。</p> <p>また、マイトファジー時のミトコンドリア分裂に関与するタンパク質の構造および機能解析にも着手した。まず、リコンビナントタンパク質の発現法および精製法を確立した。さらに、リポソームを用いて結合するリン脂質を調べた結果、ホスファチジン酸およびカルジオリピンに特異的に結合することが示唆された。加えて、共焦点顕微鏡による観察の結果、このタンパク質が脂質膜上で局所的に集合する様子が確認された。このような特徴的な局在は、本タンパク質の脂質膜への作用と関連している可能性がある。</p> <p>以上の研究を推進するにあたり、Web 会議を可能な限り週 1 回実施し、計約 40 回にわたって開催した。定期的な進捗報告とディスカッションを通じて、本研究課題を円滑に推進することができた。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>Tatsuro Maruyama, Yuki Nakayama, Koji Okamoto and Nobuo N. Noda. Membrane-localized phase separation initiates mitophagy. 第 98 回日本生化学会年会、京都国際会館、2025 年 11 月 4 日</p> <p>【論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Maruyama T. and Noda N. N. Structural insights into autophagy in the AlphaFold era. <i>J Mol Biol.</i> 2025, 437(18):169235. IF:4.5 2. Furukawa K., Maruyama T., Sakai Y., Yamashita S. I., Inoue K., Fukuda T., Noda N. N. and Kanki T. Mitochondrial fission during mitophagy requires both inner and outer mitofissins. <i>EMBO Rep.</i> 2026 27(4):853-872. IF:6.2 3. Furukawa K, Maruyama T, Sakai Y, Noda N. N. and Kanki T. Mfi2: an outer mitochondrial membrane mitofissin required for mitophagy. <i>Autophagy Rep.</i> 2026, 5(1):2635914. IF:2.0 <p>【新聞報道】</p>

	なし
	【学位取得者】 なし