

2025年2月14日

報道関係者各位

学習院大学

ミトコンドリアのストレス対策メカニズムを解明！ 細胞の健康を守る仕組みを発見

ポイント

- 細胞内でミトコンドリアと小胞体の接触を計測するツールを開発
- ミトコンドリアで発生した活性酸素種(ROS)が、小胞体との接触を強めることを発見
- この接触が有害な物質（脂質ラジカル）を処理するのに重要であることを解明

研究の概要

学習院大学理学部生命科学科の椎葉一心助教、柳茂教授らの研究グループは、熊本大学、東京大学、山形大学、東京都健康長寿医療センター、大阪大学、順天堂大学、東京薬科大学、宮崎大学、National Cancer Centerなどの共同研究チームとともに、ミトコンドリアと小胞体の接触（MERCs）の量を計測するツールを開発しました。

このツールを使った研究により、ミトコンドリアで発生した活性酸素（ROS）が、ミトコンドリアと小胞体との接触を強めることを発見。さらに、この接触部位が有害な脂質ラジカルを処理する役割を果たしていることを明らかにしました。

本研究成果は、2025年2月10日付で国際学術誌「Nature Communications」に掲載されました。

研究の背景

ミトコンドリアは、細胞のエネルギーを生み出す「発電所」としての役割を持っています。しかし、その過程で活性酸素種（ROS）という細胞にダメージを与える物質も発生します。このROSが蓄積すると、アルツハイマー病やパーキンソン病、老化現象などの原因となることが知られています。

細胞はROSの害から身を守るためにさまざまな仕組みを持っていますが、ミトコンドリア内で発生した脂質ラジカル（毒性の強い物質）をどのように処理しているのかは不明でした。

また、ミトコンドリアと小胞体が接触することで物質をやり取りしていることは知られていましたが、その接触がストレスに応じて変化するかどうかは分かっていませんでした。

研究の内容

本研究では、生きた細胞内でミトコンドリアと小胞体の接触をリアルタイムで測定するツールを開発しました。このツールを使い、活性酸素が増えるとミトコンドリアと小胞体の接触が増えることを発見しました。

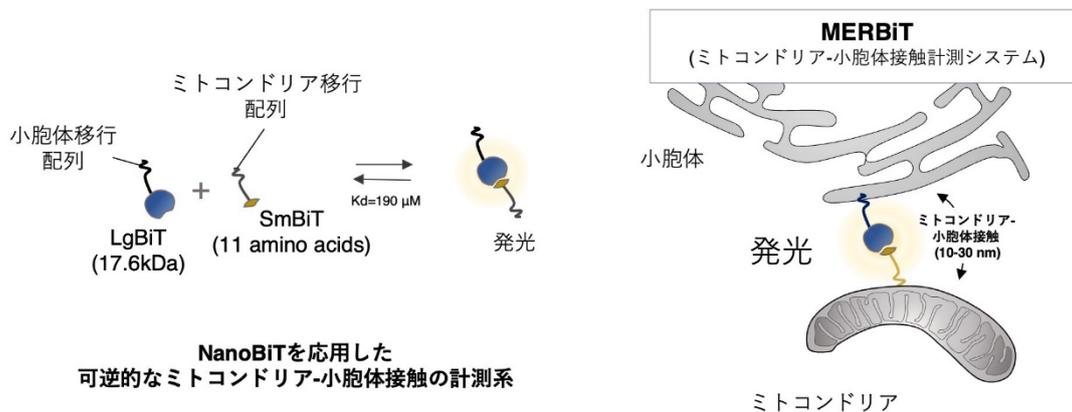


図: 生細胞で可逆的なミトコンドリア-小胞体接触を計測するツールの開発

さらに、この接触部分に存在する「RMDN3 (PTPIP51)」という酵素が、ミトコンドリアで発生した脂質ラジカルを小胞体へと移動させていることを解明しました。これにより、ミトコンドリアのダメージを軽減し、細胞の生存を助けている可能性があります。

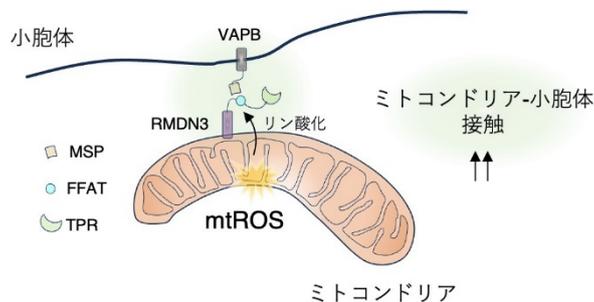
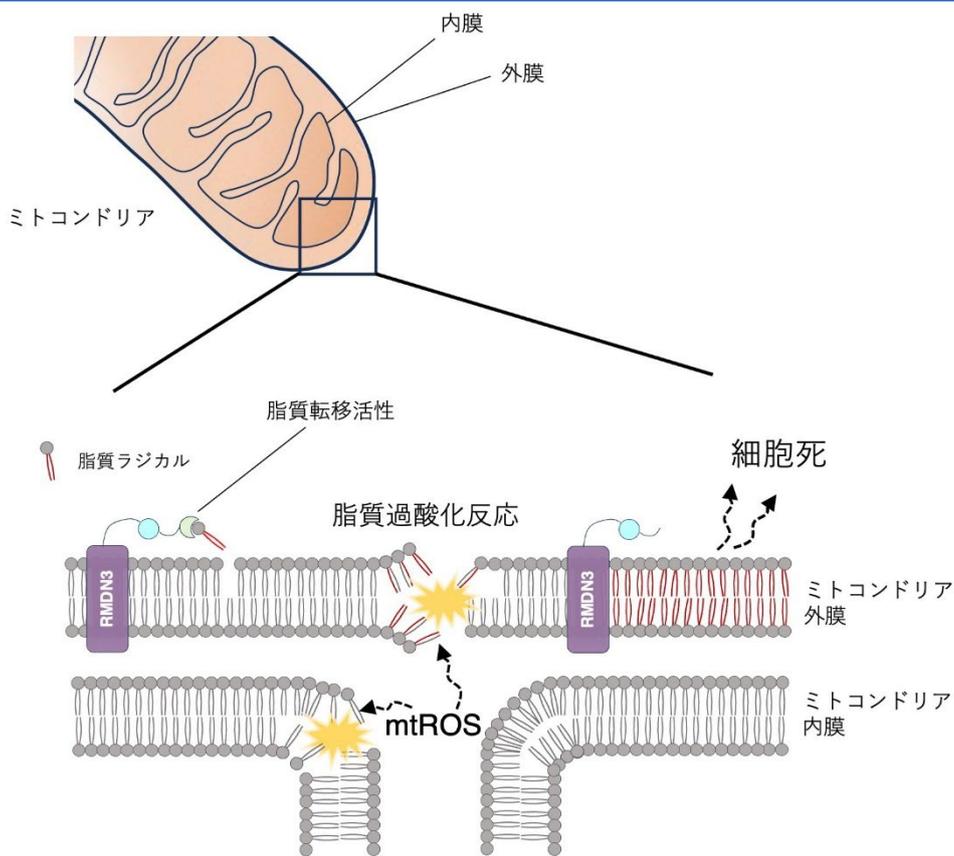


図: mtROSはミトコンドリア-小胞体の接触を増加させる

特に、RMDN3 と小胞体にある VAPB というタンパク質の結合を阻害すると細胞死が発生することが判明しました。このことから、ミトコンドリアと小胞体の接触は、細胞が生き延びるために重要な役割を果たしていると考えられます。



RMDN3の脂質転移活性がないと
脂質ラジカルが蓄積し細胞死が亢進

図: RMDN3はミトコンドリアROS(mtROS)によって生じた脂質ラジカルをミトコンドリア上から取り除く

今後の展開

本研究では、ミトコンドリアのストレス応答メカニズムの一端が明らかになりました。

現在、この仕組みが「褐色脂肪組織」と呼ばれるエネルギー代謝に関わる組織で機能していることを明らかとしましたが、病気との関係については未解明の部分も多く残されています。

今後、このメカニズムが疾患とどのように関係しているのかを詳しく調べることで、新たな治療法の開発につながる可能性があります。

発表者

椎葉 一心	学習院大学理学部	助教
伊藤 直樹	学習院大学理学部	研究員
大塩 聖	学習院大学理学部	大学院生
石川 悠人	学習院大学理学部	大学院生

PRESS RELEASE

長尾 崇弘	東京大学工学系研究科	大学院生
志村 宥哉	東京薬科大学生命科学部	大学院生
Kyu-Wan Oh	National Cancer Center, Korea	大学院生
高崎 栄貴	学習院大学理学部	大学院生
山口 風哉	学習院大学理学部	大学院生
小長谷 涼晏	学習院大学理学部	大学院生：研究当時
門脇 寿枝	宮崎大学医学部	准教授
西頭 英起	宮崎大学医学部	教授
丹澤 豪人	大阪大学蛋白質研究所	研究員
長島 駿	東京薬科大学生命科学部	講師
杉浦 歩	順天堂大学大学院医学研究科	准教授
藤川 雄太	東京薬科大学生命科学部	准教授
梅澤 啓太郎	東京都健康長寿医療センター	研究員
田村 康	山形大学理学部	教授
Byung Il Lee	National Cancer Center, Korea	教授
平林 祐介	東京大学工学系研究科	准教授
岡崎 康司	順天堂大学大学院医学研究科	教授
澤 智裕	熊本大学大学院生命科学研究部	教授
稲留 涼子	学習院大学理学部	研究員
柳 茂	学習院大学理学部	教授

論文情報

論文名：ER-mitochondria contacts mediate lipid radical transfer via RMDN3/PTPIP51 phosphorylation to reduce mitochondrial oxidative stress

雑誌：Nature Communications

著者名：Isshin Shiiba, Naoki Ito, Hijiri Oshio, Yuto Ishikawa, Takahiro Nagao, Hiroki Shimura, Kyu-Wan Oh, Eiki Takasaki, Fuya Yamaguchi, Ryoan Konagaya, Hisae Kadowaki, Hideki Nishitoh, Takehito Tanzawa, Shun Nagashima, Ayumu Sugiura, Yuuta Fujikawa, Keitaro Umezawa, Yasushi Tamura, Byung Il Lee, Yusuke Hirabayashi, Yasushi Okazaki, Tomohiro Sawa, Ryoko Inatome & Shigeru Yanagi

URL：https://www.nature.com/articles/s41467-025-56666-4

DOI：10.1038/s41467-025-56666-4

研究助成

本研究は、文部科学省科学研究費補助金学術変革領域研究(A)「新興硫黄生物学が拓く生命原理変革」(領域番号 21A303) (課題番号 22H05574 および 24H01327)、科学研究費助成事業 (課題番号 22K15399, 23K14185, 22K20637, 21K06844, 21H0207, 21H05267, 23K17979, J22H05532,

PRESS RELEASE

23H02691, 20H04911 および 20H03454)、興和生命科学振興財団、上原記念生命科学財団および日本医療研究開発機構(AMED)(課題番号 23gm1610011h0001, JP19dm0207082, JP17gm5010002, JP18gm5010002, JP19gm5010002 および JP20gm5010002)の支援により実施されました。

研究に関する問い合わせ

学習院大学理学部生命科学科

教授 柳 茂

E-mail: shigeru.yanagi@gakushuin.ac.jp

助教 椎葉 一心

E-mail: issin.shiiba@gakushuin.ac.jp

報道に関する問い合わせ

学習院大学学長室広報センター

Tel : 03-5992-1008

E-mail : koho-off@gakushuin.ac.jp