

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	久留米大学	大学名	久留米大学
研究プロジェクト名	ミトコンドリアの動的変化・破綻を伴う疾患の治療戦略創出拠点の形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

ミトコンドリアはエネルギー生産のみならず、細胞死・Ca<sup>2+</sup>応答・酸化ストレス等を介した細胞応答など、多彩な機能を持っている。これらの特性が細胞分化・細胞応答に伴って大きく変化している。一方、糖尿病などの代謝疾患、パーキンソン病やアルツハイマー病等の神経変性疾患、さらに心疾患・がん・老化などの幅広い一般疾患でも大きなミトコンドリア変調が観察される。しかし現時点ではその因果関係には不明な点が多く残されている。そこで一般疾患におけるミトコンドリアの働きを多面的に再検討することを目指して、ミトコンドリアの動的特性の(1)分子レベル (2)個体レベルでの制御を理解し、さらに(3)臨床現場にフィードバックする。基礎と臨床が極めて密接に連携できる、という久留米大学の特性を活かして、健康長寿社会の実現に向けて、ミトコンドリア研究を行う。病態への応用を連携しつつ同時並行的に研究を進める。(1)細胞内のミトコンドリア動的変化の分子機構理解:ミトコンドリアはユビキタスな必須構造でありながら部位・時期特異的に大きな変化が見られる。そこで各事象に特異的なミトコンドリアの分子・反応を見出すことで病態ターゲットとして提案する。様々なミトコンドリア機能に注目し、生化学的・細胞生物学的手法等で解析することで、個別のミトコンドリア機能の理解を深め、また新規の生命現象を見出す。(2)個体でのミトコンドリアの制御及び生理機能理解:主にマウスを用いて、関連遺伝子・現象を個体レベルで理解する。初期発生・組織形成・障害・ストレス時の応答、老化、などの様々な時期でのミトコンドリアの変動・役割を探る。(3)病態への応用:ミトコンドリア活性のバイオマーカー群を同定し、それを指標及び標的としてミトコンドリア機能不全が引き起こす一般疾患を見出し治療へ向かう。これらの各研究の成果は代表者(石原)を中心に統括することで、ミトコンドリア活性の微調整による病態治療・健康長寿社会実現に役立つ基盤を構築する。

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

様々なミトコンドリアの研究(精製タンパク質を用いた生化学・生物物理、培養細胞を用いた細胞生物学、マウス個体を用いた生理・病的解析等)を平行して進め、それぞれにおいて期待されていたような研究成果が出されている。特に優れた研究成果として数点記載する。

内膜融合に働くOPA1 がどのように膜を融合させるか、GTP加水分解の役割などその生化学的分子詳細はほとんど理解されていなかったが、今回カイコの発現ベクターを使って、大量にタンパク質を作出する技術を構築し(手法は詳細報告済:論文\*7、図書\*1)、その詳細解析を行うことができるようになった。この解析から、ミトコンドリア内膜にある特異的なリン脂質「カルジオリピン」が OPA1 と共に働き、mit 品質管理を担っていることがわかった(Nature Cell Biology 2017:論文\*4)。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

さらに遺伝子改変マウスや病態マウスを解析して、ミトコンドリアの分化組織における意義を探る研究を進めており、心筋の Drp1 欠損マウスが生後 1 週間で致死となること、心筋成長段階にミトコンドリアが関与していること等を見出した(MCB 2015:論文 \* 19)。

また、「FIB-SEM」は立体組織に、しかも詳細に観察できるため、ミトコンドリアの解析にとても良くマッチしており成果を出しつつある。共同研究としても多くの研究機関と連携しながら研究を進めている。顕微鏡を用いて、あるいは本プロジェクトにおいて導入した細胞外フラックスアナライザーを用いて、ミトコンドリア専門家として研究サポートを行っている。共同研究の成果は徐々に研究成果が報告され始めており、拠点の準備はほぼ完成した。当初の計画と比較しても効率的に進んでいると考えている。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

**平成27年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究進捗状況報告書**

1 学校法人名 久留米大学                      2 大学名 久留米大学

3 研究組織名 久留米大学分子生命科学研究所

4 プロジェクト所在地 福岡県久留米市百年公園 1-1

5 研究プロジェクト名 ミトコンドリアの動的変化・破綻を伴う疾患の治療戦略創出拠点の形成

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
石原 直忠	分子生命科学研究所	教授

8 プロジェクト参加研究者数 16名(延べ数)

9 該当審査区分 理工・情報    生物・医歯    人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
石原 直忠	分子生命科学研究所・教授	病態・老化におけるミトコンドリアダイナミクス	本申請代表であり、マウス及び生殖細胞研究を統括する
伴 匡人	分子生命科学研究所・講師	ミトコンドリア膜変化の生物物理学的解析	ミトコンドリア膜酵素の分光学的・構造的解析を行う
石原 孝也	分子生命科学研究所・助教	マウスモデルを用いたミトコンドリア形態解析 培養細胞を用いたミトコンドリア形態解析	ミトコンドリア形態変異モデルマウスを解析する ミトコンドリア微細構造とその動態に機能する新規因子群を同定する
児島 将康	分子生命科学研究所・教授	脂肪代謝におけるミトコンドリアの機能	本申請のコアメンバーであり、in vivo 代謝機能解析を統括する
佐藤 貴弘	分子生命科学研究所・准教授	マウスモデルを用いた代謝制御解析	新規代謝疾患モデルマウスを構築し代謝・ミトコンドリア変動を観察する
佐野 浩子	分子生命科学研究所・講師	ショウジョウバエを用いたミトコンドリア代謝解析	ショウジョウバエを用いて個体代謝及びミトコンドリア変動を観察する

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

齋藤 成昭	分子生命科学 研究所・教授	細胞内栄養応答におけるミト コンドリア機能	本申請のコアメンバーであ り分子生物学的解析を統 括する
豊田 雄介	分子生命科学 研究所・助教	細胞機能制御におけるミトコ ンドリア機能	パーキンソン病関連因子 による細胞制御機構を解 明する
寺田 祐子	分子生命科学 研究所・助教	細胞機能制御におけるミトコ ンドリア機能	ミトコンドリア機能発現に 必要な細胞内環境維持機 構の解明
古賀 靖敏	医学部 小児 科・教授	ミトコンドリア病の新視点から の治療戦略	ミトコンドリア病の臨床研 究を行い、基礎研究から サポートする
八ッ賀 秀一	医学部 小児 科・講師	ミトコンドリア病の検査技術確 立と新規生理活性物質同定	ミトコンドリア病の臨床サン プルを用いて診断・治療を 目指す
中村 桂一郎	医学部 解剖 学・教授	組織におけるミトコンドリア構 造の変化	組織のミトコンドリア内微 細構造の変化の基盤技術 を確立する
太田 啓介	医学部 解剖 学・准教授	FIB-SEM を用いたミトコンドリア 形態解析	3D 電顕観察技術をリード しており、ミトコンドリアの 形態観察を行う
野村 政壽	医学部 内科 学・教授	ミトコンドリア動態変化と代謝疾 患誘導機構	代謝疾患を新視点から理 解する。本拠点からの知 見を広く臨床に繋ぐ
(共同研究機関等)			
中田 和人	筑波大学 生命環境系・ 教授	ミトコンドリア病マウスを用いた 病態解析	ミトコンドリアの全身機能を 解析するモデルを用いて 病態理解を進める

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
国立病院機構京都医 療センター糖尿病研 究部臨床代謝栄養研 究室・研究員	分子生命科学研究所・助教	寺田 祐子	ミトコンドリア機能発現に必 要な細胞内環境維持機構 の解明

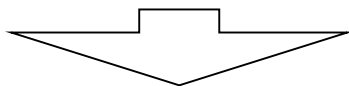
(変更の時期:平成 27 年 9 月 16 日)

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
培養細胞を用いたミトコ ンドリア形態解析	分子生命科学研究所・助 教	石原 玲子	ミトコンドリア微細構造とそ の動態に機能する新規因 子群を同定する

(変更の時期:平成 29 年 3 月 31 日)

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L



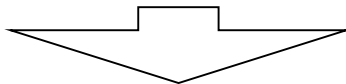
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
分子生命科学研究 所・助教	分子生命科学研究所・助教	石原 孝也	ミトコンドリア形態変異モデルマウスを解析する ミトコンドリア微細構造とその動態に機能する新規因子群を同定する

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
ミトコンドリア動態変化と代謝疾患誘導機構	九州大学医学部・講師	野村 政壽	代謝疾患を新視点から理解する 本拠点からの知見を広く臨床に繋ぐ

(変更の時期:平成 29 年 7 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
九州大学医学部・講師	久留米大学医学部内科学・教授	野村 政壽	代謝疾患を新視点から理解する 本拠点からの知見を広く臨床に繋ぐ

## 11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

## (1)研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

ミトコンドリアは「細胞内の発電所」として酸素呼吸によるエネルギー生産に関わるのみならず、脂質・核酸・アミノ酸等の様々な物質の代謝や、細胞死・Ca<sup>2+</sup>応答・酸化ストレス等を介した細胞応答など、多彩な機能を持っている。これらの特性が細胞分化・細胞応答に伴って大きく変化している。一方、糖尿病などの代謝疾患、パーキンソン病やアルツハイマー病等の神経変性疾患、さらに心疾患・がん・老化などの幅広い一般疾患でも大きなミトコンドリア変調が観察される。しかし現時点ではその因果関係には不明な点が多く残されている。

これまでの研究では、ミトコンドリア機能の個別の解析に留まっており、その多面的機能とその動的変動を伴う全体像を理解することが十分でなかったと考えられる。そこで一般疾患におけるミトコンドリアの働きを多面的に再検討することを目指して、まずはミトコンドリアの動的特性の(1)分子レベルでの基盤的理解を進め、さらに(2)個体レベルでの制御を理解することで、これらを臨床所見と合わせて統合的に理解することで、(3)多様な疾患治療法開発に向けた知見を与えることを目指した活動を行うことが本研究プロジェクトの目的である。基礎と

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

臨床が極めて密接に連携できる(横への連携に極めて柔軟に対応可能である)という久留米大学の特性を活かして、健康長寿社会の実現において現在その解決が大きく期待されている、社会への大きな貢献が期待されるミトコンドリア研究領域の国内研究の中心として確立することを目指す。

具体的な計画として、次の(1)(2)(3)を連携しつつ同時並行的に研究を進める。

#### (1) 分子機構解析

細胞内のミトコンドリア動的変化の分子機構理解:ミトコンドリアはユビキタスな必須構造でありながら部位・時期特異的に大きな変化が見られる。そこで各事象に特異的なミトコンドリアの分子・反応を見出すことで病態ターゲットとして提案する。様々なミトコンドリア機能に注目し、生化学的・細胞生物学的手法等で解析することで、個別のミトコンドリア機能の理解を深め、また新規の生命現象を見出す。

#### (2) 個体を用いた理解

個体でのミトコンドリアの制御及び生理機能理解:主にマウスを用いて、関連遺伝子・現象を個体レベルで理解する。初期発生・組織形成・障害・ストレス時の応答、老化、などの様々な時期でのミトコンドリアの変動・役割を探る。

#### (3) 病態への応用

病態への応答:ミトコンドリア活性のバイオマーカー群を同定し、それを指標及び標的としてミトコンドリア機能不全が引き起こす一般疾患を見出し治療へ向かう。

これらの各研究の成果は代表者(石原)を中心に統括することで、ミトコンドリア活性の微調整による病態治療・健康長寿社会実現に役立つ基盤を構築する。

### (2) 研究組織

ミトコンドリアの分子詳細解析は、久留米大学分子生命科学研究所を中心としたグループ研究として進める。分子レベルの研究として、ミトコンドリアの多彩な構造・機能を個別に理解し、またその統合的制御機構を理解し(伴、石原孝也、中村、太田、大学院生4名)、ミトコンドリアを最大限に安定的に運用させ細胞環境を整える機構を探る(齋藤、豊田、寺田)。個体レベルでは、ミトコンドリアの各組織での構造・機能変化、さらに老化への関与を探り(石原直忠)、臓器間の情報連携を基盤とした個体レベルでのミトコンドリア制御機構を探る(児島、佐藤、佐野)。これらの成果をヒト・病態への応用を目指して、学内外の病院・各診療科との連携を進める。特に学内では、小児科においてはミトコンドリア病に(古賀、ハツ賀)、内分泌代謝内科においては糖尿病に(野村)に着目して、新規治療戦略の構築を目指して共同研究を進める。

さらに、これらの多元的なミトコンドリア研究の成果やノウハウは、専門的な解析系・機器等を用いて筑波大学(中田)をはじめ他大学・機関との共同研究を行うことで、本プロジェクト・本学の行動を広く拡散し、国内ミトコンドリア研究を支えることに使用する。

### (3) 研究施設・設備等

・研究施設の面積及び使用者数

分子生命科学研究所(久留米リサーチセンター:1,228.27 m<sup>2</sup>) 29名

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

・主な研究装置、設備の名称及びその利用時間数

動物実験施設や哺乳動物細胞培養システムは整備済の機器を使用する。生細胞蛍光観察システム・共焦点レーザー顕微鏡・FIB-SEM 電子顕微鏡は組織解剖に、ハイスループットセルアナライザーは循環器病研究所に、アイソレーションラックは動物実験室に整備済で常用している。その他、微量超遠心分離機、細胞外フラックスアナライザー、慢性実験テレメリー自動計測システム、マルチ検出モードマイクロプレートリーダー、微量高速冷却遠心機、低温恒温器、バイオシェーカー等を必要に応じて使用し、また共同研究として外部利用していただき研究を進める。

(4)進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

これまでの研究成果として、様々なミトコンドリアの研究(精製タンパク質を用いた生化学・生物物理、培養細胞を用いた細胞生物学、マウス個体を用いた生理・病的解析等)を平行して進め、それぞれで期待されていたような研究成果が出されている(下記13参照)。その中でも特に代表的な研究成果を下記に記載する。

共同研究としても多くの研究機関と連携しながら研究を進めている。筑波大学、熊本大学、名古屋大学、九州大学、京都府立医大などと、顕微鏡を用いて、あるいは本プロジェクトにおいて導入した細胞外フラックスアナライザーを用いて、外部研究者にミトコンドリア専門家として研究サポートを行っている。共同研究の成果は徐々に研究成果が報告され始めており、拠点の準備はほぼ完成した。特に、当初は学外連携研究者であった野村博士は平成 29 年度より久留米大学教授として参加しており、より一層の研究の充実・成果が期待され、さらに学外へのアピールを強めていく。

<特に優れた研究成果>

特に優れた代表的な研究成果を次に挙げる。この他にも多くの関連研究を進行中である。

・OPA1 による内膜融合

内膜融合に働くOPA1は、ミトコンドリアが膜電位を失い失活すると、タンパク質切断を受け活性が制御されていることを以前に見出し報告してきた(Ishihara, EMBOJ 2006)。この反応は、悪いミトコンドリアだけ健康なミトコンドリアネットワークから排除する、ミトコンドリア品質管理を支える基盤的な反応として、大きく注目されている。しかしこれまでは、OPA1がどのように膜を融合させるか、GTP加水分解の役割などその生化学的分子詳細はほとんど理解されていなかった。今回は、カイクの発現ベクターを使って、大量にタンパク質を作出する技術を構築し、その詳細解析を行えるようになった。この解析から、ミトコンドリア内膜にある特異的なリン脂質カルジオリピンがOPA1と共に働き、mitの挙動を制御し品質管理を担っていることがわかった(Nature Cell Biol 2017, 論文\*4, 7, 36, 38, 39, 43、図書\*1)。

・ミトコンドリア融合の制御

単離したミトコンドリアを試験管内で観察すると、ミトコンドリアの融合を観察することができるようになった。さらにその基本解析を進めたところ、Ca<sup>2+</sup>がミトコンドリアの融合制御に関わっていることが明らかになった(JB 2017)。論文\*5

・Drp1の制御及び病態形成への効果

心筋のDrp1を欠損させミトコンドリアが分裂できなくなったマウスは、生後1週間で致死となる。特に、心筋の成長の段階に関与していると考えられる(MCB 2015)。論文\*19  
肝臓におけるDrp1の欠損により全身性の代謝変動が起き、インスリン応答性が向上する

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

との結果を得ている(Diabetologia 2015)。論文 \* 23

他の様々な組織(神経、脂肪、卵)の Drp1 抑制マウスの解析を進めた(論文 \* 44,16, 2)。  
また、ミトコンドリア分裂の細胞内での制御の観察も行っており、様々な生命現象に関わる  
ことを見出している(論文 \* 24, 21, 20, 14, 6)。

・パーキンソン病の原因遺伝子

神経変性疾患であるパーキンソン病の原因遺伝子産物 Parkin, Pink1 等は機能低下したミ  
トコンドリアに局在化しその機能維持に働く。このパーキンソン病の病因遺伝子群と代謝制  
御との関係が明らかになりつつある(Nature Comm 2017)。論文 \* 13 パーキンソン病関連  
遺伝子である DJ-1/PARK7 が、有糸分裂期細胞の形態や硬さの維持に必要であることが  
明らかとなった(論文 \* 13, 34)。DJ-1 によるミトコンドリア機能維持が、細胞形態を保つ  
ためにも不可欠である可能性を示唆している。

・全身性のエネルギー制御のホルモン調節

全身性のエネルギーの統合的制御は代謝疾患を理解する上で重要である。今回、新規ペ  
プチドホルモンが神経形成に関与することを見出した(Plos Genet 2015 論文 \* 28)。

また、ヒト・グレリン・アミドの合成およびグレリン受容体阻害剤 (Compound 21)の合成委託  
を行い、これらを用いてグレリン受容体の結晶構造解析を進めた。この 3 年間の成果とし  
て、グレリン受容体阻害薬の Compound 21 を用い、さらに受容体の立体構造認識抗体と  
の共結晶化により、まず不活性型のグレリン受容体の結晶構造を解明した。その結果、第  
3膜貫通領域の E124 がリガンドの結合に重要であることや、第6, 7膜貫通領域の疎水性  
アミノ酸がグレリンのオクタン酸部分の認識に重要であることを見いだした(論文未発表、  
日本内分泌学会(2018年4月)で一部の成果は発表済み)。

・細胞内のエネルギー環境の細胞内伝達経路

分裂酵母のミトコンドリア呼吸活性は、細胞外のグルコース濃度の低下に伴って亢進す  
る。遺伝学的スクリーニングにより、TOR や CaMKK などのキナーゼを介するシグナル経路  
の活性化や、Wee1 キナーゼを介した一過的な細胞周期の停止が、グルコース濃度低下に  
対する細胞応答に必須であることが判明した(論文 \* 18, 33)。これらの細胞内シグナル伝  
達や細胞周期制御による細胞内機能の再編が、グルコース飢餓に対するミトコンドリア機  
能亢進にも関与しているのだろうと予想している。

・その他

組織解剖に整備されている「FIB-SEM」は立体組織に、しかも詳細に観察できるため、ミ  
トコンドリアの解析に極めて有用であり、既に多くの共同研究が進められ、そのうちいくつか  
は成果が報告されつつある(SciRep2018 論文 \* 3, JCompNeurol2017 論文 \* 8 等)。

また細胞外フラックスアナライザーを用いた活性計測も多くの受託研究を共同研究として  
進めている(ToxLett2017 論文 \* 6, SciRep2017 論文 \* 10 等)。これらの共同研究は、国内  
にさらに広がりつつあり、本学がミトコンドリア研究の中心的位置を占めていることが広く認  
知されつつある。

当初の申請書類には、「前半期間に学会発表 30 回、論文 10 報、後半期間に学会発表  
50 回、論文 20 報を目指す。これらの成果を広く認知させるべく前半・後半にそれぞれシン  
ポジウムの開催を計画している。研究の進展は 2 年毎(H28, H30)に報告書を作成し、学内  
外関係者からの評価を受け改善する」とされており、前半部分の目標の多くは達成してお  
り、計画より大きく上回っている。引き続き活発な活動を行う。、研究成果の報告を目指し  
て鋭意研究活動を進めていく。また成果の公開に向けた活動もより活発化させていく。



法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

#### <問題点とその克服方法>

上記のように、研究成果に関しては、ミトコンドリアの動的特性の理解に関して計画通りの進展ができています。一方、マウスの研究は成果が出るまでに比較的時間がかかることもあり、まだ十分に成果が出ているとは言えない部分も一部残されている。しかし、関連の KO マウスをゲノム編集技術を用いて作成中であり、また独自で確立した代謝不全モデルマウスの解析も進められつつある。比較的時間のかかる研究ではあるが、しっかり研究を進めていく。

また、当初の研究グループ間で密接に連携しミトコンドリア研究を進めているが、大学病院の診療科としてはまだ限られたグループと共同研究をしている段階である。今後は、学内・病院において、また学外に向けて、さらに共同研究を強化していきたい。

#### <研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見直しを含む)>

これまでのタンパク質の研究成果は、その構造解析(結晶化・クライオ電顕等)や薬剤スクリーニング等を介して、薬剤創出への基盤となりうるため、創薬への活用ができるような研究成果を目指す。実際に、多くの製薬会社と本研究室で研究支援のための打合せを行ってきている。関連の特許も取得済である(石原・野村、佐藤・児島等)。これらの成果をさらに積極的に治療戦略に繋げるため、本計画から関連するAMEDの事業にも積極的に参加している(石原は筋萎縮治療グループ、古賀はミトコンドリア病の代表者として、臨床研究への貢献を進めている)。

#### <今後の研究方針>

分子解析に関しては、遺伝子スクリーニングをさらに手を広げて進めることで、新規遺伝子を同定し、新しい研究への足掛かりにしたい。ミトコンドリア病やパーキンソン病の原因遺伝子群も標的として優先的に解析を進めたい。拠点形成としては、本学を中心としたミトコンドリア研究をさらに大きくアピールし広げていく。特に細胞外フラックスアナライザーを学外に広く使用させているのは本学のみであり、これまでも多くの共同研究に利用されており(熊本大学、九州大学、京産大等)、今後さらにこの活動を進めていく。さらなる臨床への応用(糖尿病、内分泌、生活習慣病)を期待している。

成果の広報・アピール・アウトリーチ活動が今後より重要性を増すと考えている。そこで、今年12月には久留米にて日本ミトコンドリア学会を開催する(年会長石原直忠)。さらに西洋からも含めて海外講演者を招聘し国際シンポジウムを行う。平成31年10月にはアジアミトコンドリア学会を開催し(年会長古賀)、まずは中国・韓国など東アジア地区に向けて本事業の成果をアピールしたい。また、来年度の分子生物学会(福岡)のプログラム委員でもあり、ミトコンドリア関連の企画準備を進めたい。

#### <その他、関連情報>

日本ミトコンドリア学会:理事(石原)、理事長(古賀)、H30年会長(石原)、H31年会長(古賀)  
アジアミトコンドリア学会(ASMRM)カウンスルメンバー(石原、古賀)

ミトコンドリアサイエンスワークショップ(ミトコンドリア若手の夏の合宿勉強会)を毎年開催(大分日田、大阪箕面、千葉外房、福岡、山形蔵王)、積極的に研究領域の若手を育成する。

第1回国際ミトコンドリア若手シンポジウム(International YoungMito2018)を4月に京都にて開催、組織委員(石原 孝也)、招待講演 伴 匡人。

本研究所は、病院・医学部キャンパスの新研究棟に移動し、さらに効率的に研究交流していく。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

＜今後期待される研究成果＞

上記のように、これまでの研究をさらに進めて、研究成果を公表することが重要である。それに合わせて、拠点形成を目指した共同研究と、研究成果の対外発信を進め、研究期間内に大きな成果を集積することができるように、関係者で連携を深めていく。

＜自己評価の実施結果及び対応状況＞

本研究プロジェクトは2年に一度、研究所の成果報告として冊子を作成し周辺研究者に頒布している。さらに本中間評価に関しては、その成果を内部評価として本研究所会議にて評価を行い、順調な成果が得られており、更なる活発な活動を目指すとの結論を得ている。

＜外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況＞

外部評価として、三原勝芳九大名誉教授(ミトコンドリア研究の専門家)に本申請書を評価いただいた。

計画に関しては「国内外に於けるミトコンドリア動態研究で M. Ryan(豪)、G. Voeltz(米)、L. Scorrano(伊)、R.J. Youle(米)らと並んで高い評価を受けており、これにミトコンドリアで個々に評価される共同研究者達が加わることでミトコンドリア動態とその生理的役割を最も効率よく解明出来る計画であると評価できる」、また病態研究に関しては「久留米大学医学部は基礎研究と臨床との密な連携に高い実績を誇っており、未だ不明な点が残る臨床レベルでの障害との関連を比較的容易に解明できる可能性を持っている点も評価される」、また拠点形成に関しては「ミトコンドリア動態とその破綻に関する研究拠点形成の計画。ほぼ完成した段階」、との評価を受けた。特に研究成果に関して、「ミトコンドリア内膜の融合因子 OPA1 の細胞生物学的研究で世界の先端を切った」とのコメントを受けた。

一方、「ミトコンドリア病マウスについてミトコンドリア動態調節の破綻との関連を解析中」、「FIB-SEM システムの専門家との共同で形態調節の破綻と病態の連携を解析中」、とのコメントを受けた。これらの評価を参考にして、来年度に向けて、ミトコンドリア病関連研究を進めるべく、小児科グループ(古賀教授・ハツ賀講師)、また日本ミトコンドリア学会との連携を強めて研究を進め、また立体的電顕システム FIB-SEM を用いた解析の大きな発展を目指して組織解剖・先端イメージング研究センター(中村教授・太田准教授)との連携をさらに強めて国内外との共同研究を進める、などの対応を取って研究を進めていく。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- |                    |                  |                    |
|--------------------|------------------|--------------------|
| (1) <u>ミトコンドリア</u> | (2) <u>品質管理</u>  | (3) <u>病態</u>      |
| (4) <u>神経変性疾患</u>  | (5) <u>mtDNA</u> | (6) <u>膜ダイナミクス</u> |
| (7) <u>膜融合</u>     | (8) <u>膜分裂</u>   |                    |

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

### 13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

#### <雑誌論文>

1. Ishimoto H. and Sano, H. Ex vivo calcium imaging for visualizing brain responses to endocrine signaling in *Drosophila*. *Journal of visualized Experiments*, in press.
2. K. Schmitt, A. Grimm, R. Dallmann, B. Oettinghaus, L.M. Restelli, M. Witzig, N. Ishihara, K. Mihara, J.A. Ripperger, U. Albrecht, S. Frank, S.A. Brown, A. Eckert. Circadian control of DRP1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics. *Cell Metab.* 27: 657-666 (2018)
3. Miyazono, S. Hirashima, N. Ishihara, J. Kusukawa, K.I. Nakamura, K. Ohta. Uncoupled mitochondria quickly shorten along their long axis to form indented spheroids, instead of rings, in a fission-independent manner. *Sci. Rep.* 8: 350 (2018) \*
4. T. Ban, T. Ishihara, H. Kohno, S. Saita, A. Ichimura, K. Maenaka, T. Oka, K. Mihara, and N. Ishihara. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nature Cell Biol.* 19: 856-863 (2017) \*
5. N. Ishihara, M. Maeda, T. Ban, and K. Mihara. Cell-free mitochondrial fusion assay detected by specific protease reaction revealed  $Ca^{2+}$  as regulator of mitofusin-dependent mitochondrial fusion. *J. Biochem.* 162: 287-294 (2017) \*
6. H. Iihoshi, T. Ishihara, S. Kuroda, N. Ishihara, H. Saitoh. Aclarubicin, an anthracycline anti-cancer drug, fluorescently contrasts mitochondria and reduces the oxygen consumption rate in living human cells. *Toxicol. Lett.* 227: 109-114 (2017)
7. T. Ban and N. Ishihara. Expression and purification of recombinant human L-OPA1 using BmNPV bacmid-silkworm expression system. *Protoc. Exch.* <http://dx.doi.org/10.1038/protex.2017.053> (2017) \*
8. H. Tamada, S. Kiryu-Seo, H. Hosokawa, K. Ohta, N. Ishihara, M. Nomura, K. Mihara, K. Nakamura, H. Kiyama Three-dimensional analysis of somatic mitochondrial dynamics infission-deficient injured motor neurons using FIB/SEM. *J Comp. Neurol.* 525: 2535-2548 (2017) \*
9. T. Ban T, N. Ishihara. Expression and purification of recombinant human L-OPA1 using BmNPV bacmid-silkworm expression system. *Protoc. Exch.* 2017, [doi.org/10.1038/protex.\(2017\)053](https://doi.org/10.1038/protex.(2017)053)
10. M. Ariyoshi, M. Katane, K. Hamase, Y. Miyoshi, M. Nakane, A. Hoshino, Y. Okawa, Y. Mita, S. Kaimoto, M. Uchihashi, K. Fukai, K. Ono, S. Tateishi, D. Hato, R. Yamanaka, S. Honda, Y. Fushimura, E. Iwai-Kanai, N. Ishihara, M. Mita, H. Homma, and S. Matoba. D-Glutamate is metabolized in the heart mitochondria. *Sci. Rep.*, 7: 43911 (2017)
11. N. Ishihara and K. Mihara. PARL paves the way to apoptosis. *Nature Cell Biol.*, 19: 263-265 (2017)
12. Sato T., Ida T., Kojima M. : Role of biological rhythm in the performance of physical activity. *J Phys Fit Sports Med.* 6:125-134(2017)
13. Toyoda Y., Cattin CJ, Stewart MP, Poser I, Theis M, Kurzchalia TV, Buchholz F, Hyman AA, Müller DJ. Genome-scale single-cell mechanical phenotyping reveals disease-related genes nvolved in mitotic rounding. *Nat Commun.* 2017 Nov 2;8(1):1266. doi 10.1038/s41467-017-01147-6 \*

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

- 14.S. Saita, T. Ishihara, M.Maeda, S. Iemura, T. Natsume, K. Mihara and N. Ishihara. Distinct types of protease systems are involved in homeostasis regulation of mitochondrial morphology via balanced fusion and fission. *Genes Cells.*, 21: 408-424 (2016)
- 15.S. Kiryu-Seo, H. Tamada, Y. Kato, K. Yasuda, N. Ishihara, M. Nomura, K. Mihara, and H. Kiyama. Mitochondrial fission is an acute and adaptive response in injured motor neurons. *Sci. Rep.*, 6: 28331 (2016)
- 16.B. Oettinghaus, J. Schulz, L. Restelli, C. Savoia, A. Schmidt, K. Schmitt, A. Grimm, L. Morè, J. Hench, M. Tolnay, A. Eckert, P. D'Adamo, P. Franken, N. Ishihara, K. Mihara, J. Bischofberger, L. Scorrano, S. Frank. Synaptic dysfunction, memory deficits and hippocampal atrophy due to ablation of mitochondrial fission in adult forebrain neurons. *Cell Death Differ.*, 23: 18-28 (2016)
- 17.Kojima M., Hamamoto A, Sato T. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT), a specific enzyme that modifies ghrelin with a medium-chain fatty acid. *J Biochem.* 160, 189-194, 2016
- 18.Masuda F., Ishii M., Mori A., Uehara L., Yanagida M., Takeda K., Saitoh S.: Glucose restriction induces transient G2 cell cycle arrest extending cellular chronological lifespan. *Sci. Rep.* 6:19629 (2016) \*
- 19.T. Ishihara, R. Ban-Ishihara, M. Maeda, Y. Matsunaga, A. Ichimura, S. Kyogoku, H. Aoki, S. Katada, K. Nakada, M. Nomura, N. Mizushima, K. Mihara, N. Ishihara. Dynamics of mtDNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol. Cell. Biol.*, 35: 211-223 (2015) \*
- 20.R. Ban-Ishihara, S. Tomohiro-Takamiya, M. Tani, J. Baudier, N. Ishihara, and O. Kuge. COX assembly factor *ccdc56* regulates mitochondrial morphology by affecting mitochondrial recruitment of Drp1. *FEBS Lett.*, 589: 3126-3132 (2015)
- 21.A. Jahani-Asl, E. Huang, I. Irrcher, J. Rashidian, N. Ishihara, DC. Lagace, R.S. Slack, D.S. Park. CDK5 phosphorylates DRP1 and drives mitochondrial defects in NMDA-induced neuronal death. *Hum. Mol. Genet.*, 24: 4573-4583 (2015)
- 22.T. Ishihara, H. Kohno, and N. Ishihara. Physiological roles of mitochondrial fission in cultured cells and mice development. *Annals. N.Y. Acad. Sci.*, 1350: 77-81 (2015)
- 23.L. Wang, T. Ishihara, Y. Ibayashi, K. Tatsushima, D. Setoyama, Y. Hanada, Y. Takeichi, S. Sakamoto, S. Yokota, K. Mihara, D. Kang, N. Ishihara, R. Takayanagi, M. Nomura. Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration. *Diabetologia*, 58: 2371-2380 (2015) \*
- 24.K. Arasaki, H. Shimizu, H. Mogari, N. Nishida, N. Hirota, A. Furuno, Y. Kudo, M. Baba, N. Baba, J. Cheng, T. Fujimoto, N. Ishihara, C. Ortiz-Sandoval, L. Barlow, A. Raturi, N. Dohmae, Y. Wakana, H. Inoue, K. Tani, J. Dacks, T. Simmen, and M. Tagaya. A role for the ancient SNARE syntaxin 17 in regulating mitochondrial division. *Dev. Cell.*, 32: 304-317 (2015)
- 25.Sano, H.Coupling of growth to nutritional status: The role of novel eriphery-to-brain igniting by the CCHa2 peptide in *Drosophila melanogaster* Fly 9, 183-187 (2015)
- 26.Mifune H, Tajiri Y, Nishi Y, Hara K, Iwata S, Tokubuchi I, Mitsuzono R, Yamada K, Kojima M.Voluntary exercise contributed to an amelioration of abnormal feeding behavior, locomotor activity and ghrelin production concomitantly with a weight reduction in high

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

- fat diet-induced obese rats. *Peptides*. 71, 49-55 (2015)
27. Oya M, Kitaguchi T, Harada K, Numano R, Sato T, Kojima M, Tsuboi T. Low glucose-induced ghrelin secretion is mediated by an ATP-sensitive potassium channel. *J Endocrinol*. 226, 25-34 (2015)
28. Sano H, Nakamura A, Texada MJ, Truman JW, Ishimoto H, Kamikouchi A, Nibu Y, Kume K, Ida T, Kojima M. The Nutrient-Responsive Hormone CCHamide-2 Controls Growth by Regulating Insulin-like Peptides in the Brain of *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genet*. 11, e1005209 (2015) \*
29. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Diéguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrère B, LeRoux CW, Lopez M, Morin S, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LH, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH. Ghrelin. *Mol Metab*. 4, 437-460 (2015)
30. Kim Y, Kim S, Kim C, Sato T, Kojima M, Park S. Ghrelin is required for dietary restriction-induced enhancement of hippocampal neurogenesis: lessons from ghrelin knockout mice. *Endocr J*. 62, 269-275 (2015)
31. Shiimura Y, Ohgusu H, Sato T, Kojima M. Regulation of the Human Ghrelin Promoter Activity by Transcription Factors, NF- $\kappa$ B and Nkx2.2. *Int J Endocrinol* 2015, 580908 (2015)
32. Maeda T, Nakamura Y, Shiotani H, Hojo MK, Yoshii T, Ida T, Sato T, Yoshida M, Miyazato M, Kojima M, Ozaki M. Suppressive effects of dRYamides on feeding behavior of the blowfly, *Phormia regina*. *Zoological Lett*. (2015) Dec 8;1:35
33. Toyoda Y, Saitoh S.: Adaptive regulation of glucose transport, glycolysis and respiration for cell proliferation. *Biomol. Concepts* 6:423-430 (2015) \*
34. Sorce B, Escobedo C, Toyoda Y, Stewart MP, Cattin CJ, Newton R, Banerjee I, Stettler A, Roska B, Eaton S, Hyman AA, Hierlemann A, Müller DJ. Mitotic cells contract actomyosin cortex and generate pressure to round against or escape epithelial confinement. *Nat Commun*. (2015) Nov 25;6:8872. doi: 10.1038/ncomms9872 \*
35. Hein MY, Hubner NC, Poser I, Cox J, Nagaraj N, Toyoda Y, Gak IA, Weisswange I, Mansfeld J, Buchholz F, Hyman AA, Mann M. A human interactome in three quantitative dimensions organized by stoichiometries and abundances. *Cell*. (2015) Oct 22;163(3):712-23. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.053. Epub 2015 Oct 22.
36. 伴 匡人, 石原 直忠 OPA1 とカルジオリピンの一方向性の働きによるミトコンドリア融合の分子基盤の解明 *実験医学 カレントトピックス* 35(19): 3252-3255 (2017) \*
37. 石原 直忠 マイトファジーによるミトコンドリアの品質管理:どこまで明らかになったのか? *実験医学(増刊 オートファジー)* 35(15): 2563-2571 (2017)
38. 伴 匡人, 石原 直忠 OPA1 およびカルジオリピンの一方向性のはたらきによるミトコンドリアの選択的な融合機構 *ライフサイエンス 新着論文レビュー* 2017年7月18日 <http://first.lifesciencedb.jp/archives/16805> DOI 10.7875/first.author.2017.069 \*
39. 伴 匡人, 尾上 健太, 石原 直忠 ミトコンドリア形態変化の生理的意義、医学のあゆみ 260: 18-23 (2017) \*

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

40. 太田 あずさ、伴 匡人、石原 直忠 ミトコンドリアのダイナミクスとその生理機能、脳 21  
19: 211-216 (2016)
41. 石原 直忠 ミトコンドリア分裂の生理機能とその破綻、医学のあゆみ 245: 433-439  
(2015)
42. 石原 直忠 ミトコンドリアのダイナミクスとその役割、数研出版 サイエンスネット 52: 2-5  
(2015)
43. 伴 匡人、後藤 雅史、石原 直忠 ミトコンドリアの融合と分裂: その意義と制御機構、化  
学と生物 53: 27-33 (2015) \*
44. 宇田川 理、石原 直忠 ミトコンドリア分裂因子 Drp1 は細胞小器官のダイナミックな再編  
成を通して卵子の質を維持する、細胞工学 34: 82-83 (2015)

※氏名の二重下線は医学研究科大学院生を表す。

#### <図書>

1. Tadato Ban and Naotada Ishihara  
Expression and Purification of Mitochondrial Membrane Protein OPA1 for Reconstitution of  
Membrane Fusion. "Silkworm Biofactory: Silkroad to Bioroad" in preparation, Chapter 11 \*

#### <学会発表>

1. 佐野 浩子 The polyol pathway is the principal sugar-sensing pathway for  
Mondo/ChREBP-mediated transcription. CDB Symposium 2018 2018年3月 神戸
2. 石原 直忠 ミトコンドリアの融合と分裂の制御とその意義、口頭、第6回ミトコンドリア機  
能研究会、2018年2月3日 大阪
3. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and  
cardiolipin Tadato Ban and Naotada Ishihara ISA, Nara, May 29 (Mon) - June 1 (Thu), 2017
4. 伴 匡人、石原 孝也、太田 あずさ、一村 紋佳、石原 直忠  
ミトコンドリアの膜とゲノムのダイナミックな形態制御とその意義(シンポジウム)2017年度  
生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017年12月6日 神戸
5. 太田 あずさ、石原 孝也、石原 直忠 Drp1 欠損細胞において mtDNA からなる核様体  
の配置がミトコンドリア機能制御に関与する 2017年度生命科学系学会合同年次大会  
(ConBio2017)、2017年12月6日 神戸
6. 石原 孝也、石原 直忠 ミトコンドリアの膜と mtDNA のダイナミクスを制御する因子の探  
索 2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017年12月7日 神戸
7. 伴 匡人、石原 直忠 OPA1 およびカルジオリピンの一方向性のはたらきによるミトコン  
ドリアの選択的な融合機構 2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、  
2017年12月8日 神戸
8. 飯星 悠、石原 孝也、石原 直忠、斉藤 寿仁 Anthracyclin系トポイソメラーゼII阻害剤  
Aclarubicin と Doxorubicin の細胞毒性の一端はミトコンドリア呼吸阻害に由来する 2017  
年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017年12月8日 神戸
9. 田村 真、石川 香、林 純一、石原 直忠、中田 和人  
ミトコンドリアゲノム変異の病原性制御におけるミトコンドリア分裂因子 Drp1 の関与 2017  
年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017年12月6日 神戸

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

10. Roles of mitochondrial dynamics in cellular function, development, and differentiation. (シンポジウム4 Mitochondria and cell death) Naotada Ishihara Cardiovascular and Metabolic Week 2017 (CVMW 2017) 心血管代謝週間 (第 34 回 国際心臓研究学会日本部会 ISHR)、2017 年 12 月 10 日 大阪
11. 伴 匡人、石原 孝也、太田 あずさ、石原 直忠  
ミトコンドリアの 2 重膜構造の動的変化によるミトコンドリア機能の制御(招待講演)日本生体エネルギー研究会第 43 回討論会 2017 年 12 月 19 日  
京都
12. 佐藤 貴弘 ワークショップ: 農と食の未来を切り拓け! ホルモン研究「総括～未来の農と食に向けたホルモン研究からのメッセージ」、2017 年度生命科学系合同年次大会 (Conbio2017)、神戸ポートアイランド)、2017 年 12 月 6 日-9 日 神戸
13. 寺田 祐子 独立した二つのシグナル経路による糖輸送体の発現制御: 細胞外ヘキソース濃度センサーと細胞内解糖系 flux モニター  
2017 年度生命科学系学会合同年次大会、2017 年 12 月 神戸
14. 豊田 雄介 分裂酵母六炭糖輸送体 Ght5 の細胞内局在のリン酸化による制御機構  
2017 年度生命科学系学会合同年次大会、2017 年 12 月 神戸
15. 齋藤 成昭 グルコース濃度低下に対する細胞周期応答メカニズム  
2017 年度生命科学系学会合同年次大会、2017 年 12 月 神戸
16. 石原 直忠、伴 匡人、石原 孝也、太田 あずさ、一村 紋佳  
ミトコンドリアの融合・分裂の制御とその生理的意義 (シンポジウム) 第 17 回日本ミトコンドリア学会年会、2017 年 11 月 22 日、23 日 京都
17. 佐藤 貴弘、坂井勇介、田尻祐司、角間辰之、児島将康、御船 弘治  
グレリン遺伝子欠損マウスに見られる自発運動の異常について、第 24 回日本時間生物学学会学術大会京都大学、2017 年 10 月 28 日-29 日 京都
18. 齋藤 成昭 グルコース濃度低下に対する細胞周期応答メカニズム  
日本遺伝学会第 89 回大会、2017 年 9 月 岡山県岡山市
19. 石原 直忠 ミトコンドリアのダイナミックな構造変化と筋組織形成 (シンポジウム) 第 31 回日本宇宙生物学会、2017 年 9 月 21 日-22 日、群馬
20. 石原 直忠 口頭、ミトコンドリアのダイナミクス: 機能・形態の動的変化とその生理的意義、第 25 回北海道カルディアックセミナー、2017 年 9 月 9 日、札幌
21. 太田 あずさ、石原 孝也、石原 直忠 ミトコンドリアの形態変化「核様体の配置」が細胞機能に及ぼす影響、ミトコンドリアサイエンスワークショップ、2017 年 7 月 10 日、山形
22. 佐野 浩子 Mechanisms for the sugar-dependent expression of the CCHa2 peptide and its roles in *Drosophila* physiology and behavior. The 3rd Insect Hormone Workshop  
2017 年 7 月 栃木県那須塩原市
23. Selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin Tadato Ban and Naotada Ishihara EMBO workshop, Mitochondrial quality control. 02-05, July 2017, Xi'an, China
24. 佐藤 貴弘、御船 弘治、児島 将康  
ニコチン投与に伴う一過性のグレリン分泌とその意義の解析、第 35 回内分泌代謝学サマーセミナー、水上館、2017 年 7 月 13 日-15 日 群馬

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

25. Se30.lective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin  
Tadato Ban, 29. Katsuyoshi Mihara and Naotada Ishihara EuroMit, JUNE/11 - 15/2017,  
Cologne, Germany
26. 石原 直忠 ミトコンドリアの動的な形態制御とその個体における生理的意義(教育講演  
1) 日本卵子学会 2017年6月2日-3日、沖縄コンベンションセンター、沖縄
27. 豊田 雄介 Regulations of the High Affinity Hexose Transporter Ght5 in Response to  
Environmental Glucose Levels THE 9th INTERNATIONAL FISSION YEAST  
MEETING, May 2017, Banff, Canada
28. 齋藤 成昭 Cellular Mechanisms for Proliferation Under Low Glucose Conditions  
THE 9th INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING, May 2017, Banff, Canada
29. 佐藤 貴弘、児島 将康 膵臓の時計遺伝子発現に及ぼすグレリン作用、第90回  
日本内分泌学会学術総会、ロームシアター京都&京都市勧業館みやこめっせ、2017年  
4月20日-22日 京都
30. 寺田 祐子 細胞が環境グルコース濃度を認識し、グルコース輸送体の発現を調節する  
分子機構の解明 日本農芸化学会 2017年度大会、2017年3月 京都
31. 石原 直忠 ミトコンドリアの融合と分裂による動的な形態制御とその意義、阪大蛋白研  
セミナー「真核細胞のオルガネラ研究最前線」、2017年3月、大阪大学
32. 石原 直忠 ミトコンドリアの形態制御分子機構と生理機能、H28年度 村山班ミトコンドリ  
ア病診断・診療マニュアル作成委員拡大合宿、2017年2月、神奈川県葉山
33. 齋藤 成昭 グルコース濃度低下に対する細胞応答:グルコース輸送制御と細胞寿命延  
長 HiHA (広島大学健康長寿研究拠点) 第8回 Workshop、2016年12月 広島県東広島  
市
34. 伴 匡人、石原 孝也、太田 あずさ、石原 直忠 ミトコンドリアの膜とゲノムの協調的な  
形態制御、第39回日本分子生物学会 (シンポジウム)、2016年12月 横浜
35. 飯星 悠、黒田 将吾、石原 孝也、石原 直忠、齊藤 寿仁 抗がん剤 aclarubicin の細  
胞毒性は SUMO・ユビキチン修飾と核およびミトコンドリアの制御破綻に由来する、第39  
回日本分子生物学会、2016年12月 横浜
36. 石原 直忠 障害ミトコンドリアの選別・浄化の分子機構の解析、オートファジー班会議、  
オートファジー学会、2016年11月 新潟
37. 一村 紋佳、石原 孝也、石原 直忠 成長期の骨格筋における Drp1 の機能、第39回日  
本分子生物学会、2016年11月 横浜
38. 石原 孝也、石原 直忠 ミトコンドリアの膜と mtDNA のダイナミクスを制御する因子の  
探索、第39回日本分子生物学会、2016年11月 横浜
39. The importance of mitochondrial fission in preventing disease phenotypes  
induced by a pathogenic mtDNA mutation, Kaori Ishikawa, Shun Katada, Emi  
Ogasawara, Yo Homma, Takaya Ishihara, Takayuki Mito, Katsuyoshi Mihara,  
Jun-Ichi Hayashi, Naotada Ishihara, Kazuto Nakada, The 13th Conference of  
Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine [ASMRM], The 16th  
Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine  
[J-mit], October, 2016, Tokyo



法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

40. 佐野 浩子 The role of the novel periphery-to-brain signaling by the CCHa2 peptide in the coupling of growth to nutritional status.  
第 12 回日本ショウジョウバエ研究会、2016 年 9 月 東京都豊島区
41. 伴 匡人、石原 直忠 OPA1 プロテオリポソームによるミトコンドリア内膜融合機構の解明、第 89 回日本生化学会大会、2016 年 9 月 仙台
42. 石原 直忠、河野 裕翔、太田 あずさ、伴 匡人、石原 孝也 ミトコンドリアの GTPase タンパク質による融合と分裂の制御、第 89 回日本生化学会大会、2016 年 9 月 仙台
43. 石原 直忠 多機能オルガネラ・ミトコンドリアの動的な制御(招待講演)、第 23 回 Sendai Renal Research Seminar、2016 年 8 月 仙台
44. 石原 直忠、伴 匡人、河野 裕翔、石原 孝也 ミトコンドリアの融合と分裂のバランス制御とその分子機構、第 68 回日本細胞生物学会大会 ワークショップ、2016 年 6 月 京都
45. 石原 直忠 個体内でのミトコンドリアの融合と分裂の意義、第 16 回日本抗加齢医学会総会、シンポジウム、2016 年 6 月 横浜
46. 石原 直忠 ミトコンドリアの動的な形態制御とその意義、第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会、シンポジウム、2016 年 3 月 郡山
47. 佐野 浩子 Coupling of growth to nutritional status: the role of the CCHamide-2 peptide hormone in *Drosophila melanogaster*. CDB Symposium 2016, 2016 年 3 月 神戸
48. 石原 孝也、石原 直忠 ミトコンドリアの膜と DNA の協調的かつ動的な制御機構、BMB2015(第 38 回日本分子生物学会、第 88 回日本生化学会)、ワークショップ、2015 年 12 月 神戸
49. 齋藤 成昭 グルコース制限に対する細胞応答: CaMKK および TORC2 シグナル経路を介したグルコーストランスポーターの機能制御、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同年会、2015 年 12 月 神戸
50. 豊田 雄介 グルコース欠失環境における哺乳類培養細胞のミトコンドリア呼吸鎖阻害剤への超感受性、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同年会、2015 年 12 月 神戸
51. 豊田 雄介 TORC2 シグナル経路を介したエネルギー代謝調節機構の探求 -Ght5 グルコース輸送体の機能制御- 第 6 回 TOR 研究会、2016 年 10 月 東京都文京区
52. 齋藤 成昭 Molecular mechanisms underlying enhanced glucose uptake and cell cycle arrest triggered by glucose restriction.  
第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 神奈川県横浜市
53. 豊田 雄介 グルコース欠失により膜画分に増殖するタンパク質群はグルコース代謝に機能する、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 横浜
54. 寺田 祐子 炭素源の違いが *Schizosaccharomyces pombe* の増殖、形態、糖輸送体の発現に及ぼす影響 第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 横浜
55. Naotada Ishihara Roles of mitochondrial dynamics in mammalian development/differentiation. Molecular Mitochondria, - Joint Seminar of Young Finnish-Japanese Mitoscientists, October 2015, Helsinki, Finland
56. Naotada Ishihara. Mitochondrial dynamics. Public Seminar, Helsinki Univ., October 2015, Helsinki, Finland
57. 石原 直忠 ミトコンドリアの融合と分裂を介した障害ミトコンドリアの選別機構、第 3 回新学術「オートファジー」班会議・第 9 回オートファジー研究会、2015 年 11 月 淡路

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

58. 石原 直忠 オーバービュー(基礎科学) (シンポジウム「基礎科学の貢献」、第15回日本ミトコンドリア学会年会「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」2015年11月 福井
59. 石原 直忠 ミトコンドリアは生きている、第15回日本ミトコンドリア学会年会 市民公開講座「ミトコンドリアと病気」、2015年11月 福井
60. 豊田 雄介 TORC2 シグナル経路を介したエネルギー代謝調節機構の探求 第5回TOR研究会, 2015年10月 新潟県新潟市
61. 石原 直忠 哺乳動物細胞におけるミトコンドリアの融合と分裂の制御(ワークショップ)、第67回日本細胞生物学会大会、2015年7月 東京
62. 石原 孝也 哺乳動物におけるミトコンドリアの膜とDNAのダイナミクス、YoungMito2015、2015年7月 千葉
63. 石原 直忠 ミトコンドリアの動的な形態制御、第45回(2015)新潟神経学夏期セミナー、2015年7月、新潟
64. 佐野 浩子 The nutrient-sensitive hormone CCHamide-2 controls growth by regulating insulin-like peptides in the brain of Drosophila.  
The 2nd International Insect Hormone Workshop, July 2015, Crete, Greece
65. 石原(伴) 玲子、石原 直忠 ミトコンドリア核様体ダイナミクスの分子機構の解明、第67回日本細胞生物学会大会、2015年6月 東京
66. 河野 裕翔、伴 匡人、石原 孝也、石原 直忠 OPA1によるミトコンドリア内膜融合の制御機構、平成27年度日本生化学会九州支部例会、2015年5月 福岡
67. 佐野 浩子 Nutrient-sensitive hormone CCHamide-2 controls growth through insulin/IGF production in the brain of Drosophila.  
第48回日本発生生物学会大会、2015年6月 茨城県つくば市
68. 齋藤 成昭 Expression and localization of Ght5 are regulated by CaMKK and TORK2, ensuring rapid cell proliferation under low-glucose conditions.  
52. Pombe 2015 : 8th International Fission Yeast Meeting, 2015年6月 神戸
69. 佐野 浩子 ショウジョウバエ新規栄養応答性ホルモン CCHamide-2によるインシュリン様ペプチドの制御、第12回GPCR研究会、2015年5月 東京都港区
70. 石原 直忠 ミトコンドリアの融合と分裂の生理的意義 (シンポジウム)、第120回日本解剖学会総会・全国学術集会、第92回日本生理学会大会合同大会 2015年3月 神戸

※氏名の二重下線は医学研究科大学院生を表す。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等  
ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

研究成果の一部をホームページにて公開している。

<http://www.kurume-u.ac.jp/site/lifescience/list93-261.html>

【シンポジウム・学会の企画】

- 1.シンポジウム企画「オルガネラバイオロジーの新時代」石原 直忠(久留米大)、佐藤 美由紀(群馬大) 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017) 2017 年 12 月 6 日 神戸
- 2.ワークショップ企画「農と食の未来を切り拓け!ホルモン研究」、佐藤 貴弘(久留米大)、矢澤 隆志(旭川医大) 2017 年度生命科学系合同年次大会(Conbio2017)、神戸ポートアイランド、2017 年 12 月 6 日-9 日 兵庫
- 3.Local organizing committee、The 3rd Insect Hormone Workshop、大門高明、西村隆史、小野肇、佐野浩子、島田一丹羽裕子、外川徹 2017 年 7 月 栃木県那須塩原市
- 4.ワークショップ企画「細胞外環境応答を担うシグナル伝達機構 ~酵母遺伝学が開く新たな扉」、齋藤 成昭、建部 恒 日本遺伝学会第 89 回大会、2017 年 9 月 15 日 岡山
- 5.ワークショップ企画「シン・メタボリズム~代謝が関わる多彩な生命現象~」、齋藤 成昭、増本 博司 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017 年 12 月 7 日 神戸
- 6.ワークショップ企画「オルガネラ・メンブレントラフィック・オートファジー」、野田 健司、石原 直忠 第 68 回日本細胞生物学会大会、2016 年 6 月 京都
- 7.ワークショップ企画「多機能オルガネラ・ミトコンドリアの動的振る舞いによる生命機能制御」、石原 直忠、小柴 琢己 BMB2015(第 38 回日本分子生物学会、第 88 回日本生化学会)、2015 年 12 月 神戸
- 8.シンポジウム企画「基礎科学の貢献」石原 直忠、太田 成男 第 15 回日本ミトコンドリア学会年会、2015 年 11 月 福井
- 9.シンポジウム企画「ミトコンドリアダイナミクスと病態生理の最先端」木山博資、石原直忠 第 120 回日本解剖学会総会・第 92 回日本生理学会大会合同大会、2015 年 3 月 神戸

【新聞掲載】

- 1.読売新聞 H29 年 6 月 24 日 朝刊筑後版  
「ミトコンドリア選別の仕組み」
- 2.科学新聞 H29 年 6 月 30 日  
「細胞内でのミトコンドリア融合 試験管内で再現 仕組み解明」
- 3.西日本新聞 H29 年 7 月 2 日 朝刊筑後版  
「ミトコンドリア不活性体『選別』 久留米大チームが仕組み解明」

【アウトリーチ活動】

- 1.福岡県立輝翔館中等教育学校、職業体験実習、2017 年 7 月 25-27 日
- 2.久留米市立諏訪中学校、職業体験実習、2016 年 9 月 7-8 日
- 3.福岡県立明善高校学校理数科、SSH 事業における研究体験実習、2015 年 7 月 31 日

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

## 【学内公開講座】

- 1.田中 都 博士 (名古屋大学 環境医学研究所 免疫系分野) 平成 27 年 7 月 8 日  
「未解明な脂肪組織機能の探索」
- 2.樋口(江浦)由佳 博士 (国立循環器病研究センター 分子病態部)平成 27 年 8 月 28 日  
「血液凝固に機能する ADAMTS13 および von Willebrand 因子の異常に関する解析」  
「小胞体関連分解 ERAD に関与する Herp および Derlin ファミリーの機能解析」
- 3.武田 鋼二郎 博士 (甲南大学 統合ニューロバイオロジー研究所、理工学部生物学科 微生物学研究室) 平成 27 年 11 月 2 日  
「タンパク質分解系の協調によるミトコンドリア品質管理と寿命維持」
- 4.瀬崎 博美 博士 (Department of Cell Biology, Johns Hopkins University school of Medicine ) 平成 27 年 12 月 7 日  
「ミトコンドリア分裂の分子機構」
- 5.南嶋 洋司 博士 (慶應義塾大学 医学部 医化学) 平成 27 年 12 月 18 日  
「低酸素応答による予想外のエネルギー代謝制御機構」
- 6.吉村 信一郎 博士 (大阪大学大学院 医学系研究科 細胞生物学)  
平成 27 年 4 月 22 日  
「低分子量 GTP 結合タンパク質 Rad が制御する細胞内膜輸送」
- 7.澤崎 達也 博士、竹田 浩之 博士(愛媛大学プロテオサイエンスセンター)  
平成 28 年 5 月 24 日  
「コムギ無細胞系を活用した基質・薬剤探索」「無細胞合成抗原を用いた抗膜タンパク質抗体作成技術」
- 8.細田 将太郎 博士 (ドイツ ケルン大学) 平成 28 年 11 月 28 日  
「ミトコンドリアプロテアーゼ PARL の基質探索と解析」
- 9.小笠原 絵美 博士 (筑波大学生命環境系) 平成 29 年 1 月 19 日  
「ミトコンドリアゲノム変異モデルを用いたミトコンドリア遺伝子疾患の解析」
- 10.柳田 充弘 博士 (沖縄科学技術大学院大学教授、京都大学名誉教授)  
平成 28 年 6 月 24 日  
「ヒト血液メタボライトの機能的多様性と定量性の探求;血液供与者の老化情報を得るのは可能か？」
- 11.北 潔 博士 (長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 教授)  
平成 29 年 1 月 13 日  
「創薬ターゲットとしてのミトコンドリア —寄生虫からがん細胞まで—」

## &lt;これから実施する予定のもの&gt;

- 1.日本ミトコンドリア学会年会、ミトコンドリア病家族の会集会
- 2.ミトコンドリアサイエンス国際公開シンポジウム
- 3.アジアミトコンドリア学会 H31(古賀)

## 14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付してください。

製薬企業との共同研究により研究成果の技術移管を計画中である。その他、多くの製薬会社・食品・保健食品等の会社の研究相談を受けアドバイスをを行った。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

## 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

## &lt;「選定時」に付された留意事項&gt;

「重要な基礎研究。研究期間も長いので、これまでの知見を敷衍し、例えば iPS や ES 細胞も対象とし応用研究の幅を広げては如何か。」とのコメントがあった。

## &lt;「選定時」に付された留意事項への対応&gt;

本コメントに対して検討し、応用に向けた対応を大幅に強化した。

- ・ES 細胞、組織幹細胞を用いたプロジェクトを進行中である。
- ・創薬を踏まえた製薬会社との共同研究を進行中。
- ・ミトコンドリア病患者由来のサンプルを用いた研究グループと連携し、病因遺伝子の網羅的解析を進めている。患者由来細胞を用いた創薬研究への基礎研究からのサポートを行っている。

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

## 16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要) (千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他( )	
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	9,952	3,318	6,634				
	研究費	38,186	19,526	18,660				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	38,198	21,325	16,873				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	36,614	20,235	16,379				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	9,952	3,318	6,634	0	0	0	
	研究費	112,998	61,086	51,912	0	0	0	
総計	122,950	64,404	58,546	0	0	0	0	

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)  
《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。) (千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
久留米大学 分子生命科学研究所	平成 元年度	1228.27 m <sup>2</sup>	46室	29人	220,765	0	

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積 0 m<sup>2</sup>

## 《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。) (千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h h h			
(研究設備) 生細胞代謝システム	27	細胞外フラックスアナライザー-XFp	1	週2日 1日3-4h	9,952	6,634	私学助成
(情報処理関係設備)				h h h h			

法人番号	401002
プロジェクト番号	S1511035L

## 18 研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 27 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な使途	金額
		教育研究経費支出	
消耗品費	18,148	実験材料等	18,148
光熱水費	0		0
通信運搬費	99	配送代	99
印刷製本費	126	印刷費	126
旅費交通費	823	出張旅費	823
報酬・委託料	2,186	謝金・業務委託	2,186
(修繕料・雑用費)	513	修理・論文校正	513
(広告費)	242	論文掲載	242
(諸会費)	30	学会参加費	30
計	22,167		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	7,938	研究及び実験動物管理の事務的補助	2,736
		研究及び実験動物管理の事務的補助	1,863
		研究に係る事務等の補助	722
		研究に係る事務等の補助	673
		研究解析に係る補助	1,944
			時給 1,502円, 年間時間数 1,822時間
			時給 1,180円, 年間時間数 1,579時間
			時給 1,143円, 年間時間数 632時間
			時給 1,011円, 年間時間数 666時間
			時給 1,067円, 年間時間数 1,822時間
教育研究経費支出 計	7,938		実人数 5人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	8,081	研究用機械器具	8,081
計	8,081		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費			
計	0		

年度	平成 28 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な使途	金額
		教育研究経費支出	
消耗品費	18,525	実験材料等	18,525
光熱水費	0		0
通信運搬費	98	配送代	98
印刷製本費	207	印刷費	207
旅費交通費	1,237	出張旅費	1,237
報酬・委託料	1,808	謝金・業務委託	1,808
(修繕料・雑用費)	1,950	修理・論文校正	1,950
(諸会費・会議費)	220	学会参加費	220
計	24,045		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	11,585	データ入力等事務及び実験動物管理に係る補助	2,735
		データ入力等事務及び実験動物管理に係る補助	1,851
		研究に係る事務及び実験動物管理の補助	2,132
		研究に係る事務等の補助	277
		研究に係る事務等の補助	767
		研究に係る事務等の補助	489
		研究解析に係る補助	3,334
			時給 1,507円, 年間時間数 1,815時間
			時給 1,177円, 年間時間数 1,573時間
			時給 1,152円, 年間時間数 1,851時間
			時給 965円, 年間時間数 288時間
			時給 1,009円, 年間時間数 761時間
			時給 1,008円, 年間時間数 486時間
			時給 1,837円, 年間時間数 1,815時間
教育研究経費支出 計	11,585		実人数 7人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	2,568	研究用機械器具	2,568
計	2,568		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費			
計	0		

		法人番号		401002	
		プロジェクト番号		S1511035L	
年度		平成 29 年度			
小科目	支出額	積算内訳			
		主な用途	金額	主な内容	
教育研究経費支出					
消耗品費	13,362	実験材料等	13,362	試薬、実験器具、動物、飼料	
光熱水費	0		0		
通信運搬費	40	配送代	40	研究試料配送	
印刷製本費	210	印刷費	210	インクカートリッジ、成果発表用ポスター印刷	
旅費交通費	1,626	出張旅費	1,626	学会出席、研究打合せ	
報酬・委託料 (修繕料・雑用費)	3,273	謝金・業務委託	3,273	セミナー講演者謝金・ヒトグレリンアミドの合成	
(広告費)	90	修理・論文校正	90	実験用機械器具修理・実験動物輸送梱包管理費	
(諸会費)	166	論文掲載	166	論文掲載	
	1,060	学会参加費	1,060	学会参加費	
計	19,827				
アルバイト関係支出					
人件費支出 (兼務職員)	12,676	データ入力等事務及び実験動物管理に係る補助	2,735	時給 1,507円	年間時間数 1,815時間
		データ入力等事務及び実験動物管理に係る補助	1,859	時給 1,182円	年間時間数 1,573時間
		研究に係る事務及び実験動物管理の補助	2,235	時給 1,149円	年間時間数 1,946時間
		研究に係る事務等の補助	1,046	時給 1,007円	年間時間数 1,039時間
		研究に係る事務及び研究の補助	1,464	時給 1,216円	年間時間数 1,204時間
		研究解析に係る補助	3,337	時給 1,839円	年間時間数 1,815時間
教育研究経費支出 計	12,676			実人数 6人	
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教育研究用機器備品 図書	4,111	研究用機械器具	4,111	フリーズ超低温槽、微量高速冷却遠心機 他	
計	4,111				
研究スタッフ関係支出					
リサーチ・アシスタント					
ポスト・ドクター					
研究支援推進経費					
計	0				