

## ミトコンドリアの生合成と分裂・融合の調節機構

三原, 勝芳  
九州大学大学院医学研究院分子生命科学系部門

<https://doi.org/10.15017/19316>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 97 (1), pp.8-14, 2006-01-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：



## ミトコンドリアの生合成と分裂・融合の調節機構

九州大学大学院医学研究院分子生命科学系部門

三原 勝 芳

### はじめに

ミトコンドリアは外膜, 内膜, 膜間スペース, およびマトリクスの4つのサブコンパートメントから成る複雑な構造をしており, 真核細胞において好氣的な ATP 産生に関するばかりでなく, 脂質, ヘム, アミノ酸, さらに様々な酵素活性中心となる鉄-硫黄クラスターなどの生合成にも関る細胞の生育に必須のオルガネラである。一方ミトコンドリアは, その膜間部に cytochrome c, AIF などさまざまなアポトーシス関連因子を貯留し, それをミトコンドリア外に放出することでアポトーシス進行に中心的な役割を果たすオルガネラでもある。

ミトコンドリアは哺乳類では約 1500 種類, 酵母では約 800 種類の蛋白質から構成されているといわれているが, 構成蛋白質の 99% は核の DNA にコードされ, 哺乳類では内膜の呼吸鎖を構成するわずか 13 種類の蛋白質が自身の持つ DNA (mtDNA) にコードされているに過ぎない。従って大半のミトコンドリア蛋白質は細胞質のリボソームで合成され, ミトコンドリア表面の受容体にまで運ばれた後に, さらに外膜と内膜の蛋白質輸送装置の働きによってそれぞれのサブコンパートメントにまで運ばれ, そこで機能する。ミトコンドリアはまた極めてダイナミックに形態を変化させる。たとえば細胞の複製に際しては断片化して娘細胞に分配され, 接合に際しては速やかに融合する。さらに細胞の分化, 病変, 環境変化などに応じて構造を変化させ機能変換を行う。そこにはミトコンドリアの外膜と内膜のダイナミクスを制御するシステムが存在するはずである。近年ミトコンドリアの形態調節機構がアポトーシスの進行と密接に関係していることが明らかになりつつある。

ここでは, ミトコンドリアへの蛋白質輸送とミトコンドリアの融合分裂の制御機構について概説したい。

### 1. ミトコンドリア蛋白質輸送

#### 1-1. ミトコンドリア輸送シグナル

ミトコンドリアに輸送されるタンパク質の多くは分子の N-末端に 20-80 アミノ酸からなる余分の配列 (プレ配列) を持つ前駆体として合成される。プレ配列中には塩基性の両親媒性  $\alpha$ -ヘリクスを形成し, タンパク質をマトリクスにまで運ぶのに必要十分な情報を持つ領域 (MTS, matrix-targeting signal,) が存在する。このプレ配列は前駆体蛋白質のマトリクスへの輸送に伴ってマトリクス内のプロテアーゼ (MPP, mitochondrial processing peptidase) によって切断除去される。一方, 外膜タンパク質や一部の膜間部と内膜の蛋白質はプレ配列を持たずに合成され, これらは分子の内部に, 輸送に必要な切断されないシグナルを持つと考えられる。これらのシグナルは膜結合に必要な疎水性領域 (TMD, transmembrane domain と省略) とその周辺の塩基性アミノ酸領域との組み合わせからなり, この特性が外膜と内膜の輸送装置によって認識されることにより各区画への局在化が達成される<sup>1)2)</sup>。

#### 1-2. 外膜へのターゲティング

細胞質リボソームで合成された前駆体蛋白質 (注: プレ配列を持たずに合成された蛋白質も合成直後はほどけた状態であることから, ここでは新生ミトコンドリア蛋白質はすべて「前駆体蛋白質」として話を

Katsuyoshi MIHARA

Department of Molecular Biology, Graduate School of Medical Sciences Kyushu University  
Regulation of Mitochondrial Biogenesis and Morphogenesis

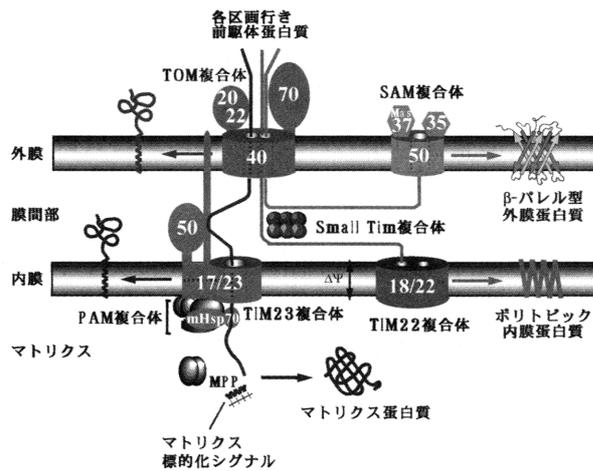


図1 前駆体蛋白質のミトコンドリアへの輸入経路

マトリクスに輸送される蛋白質は細胞質でプレ配列を持つ前駆体蛋白質として合成され、細胞質シャペロンによってミトコンドリア外膜のインポート受容体 (Tom 70, Tom 20, Tom 22) に運ばれた後に Tom 40 のチャネルを経て TIM 23 複と mHsp 70-PAM 複合体によって ATP 依存的にマトリクス内に輸送される。疎水性の TMD を複数持つ蛋白質 (ポリトピック膜蛋白質) は Tom 40 チャネルを経た後に膜間部のシャペロンである Small Tim 複合体によって内膜の TIM 22 複合体に渡された後に膜電位 ( $\Delta\Psi$ ) に依存して内膜に組み込まれる。外膜に組み込まれる蛋白質は分子内に切断を受けないシグナルを持ち、通常は Tom 40 を経て内膜に組み込まれる。外膜の  $\beta$ -バレル蛋白質は Tom 40 チャネルを経ていったん膜間部に輸送され、Small Tim 複合体に介助されて SAM 複合体を経て外膜に組み込まれる。C-末アンカー型外膜蛋白質は TOM 複合体に依存しないルートで外膜に挿入されるらしい。

だけを外膜に挿入し、内膜蛋白質はチャネルを通過させる機能を持っている (図1)。Tom 40 は外膜のポリン (別名 VDAC, Voltage-Dependent Anion-selective Channel) などと同様に疎水性の TMD を持たず  $\beta$ -バレル構造 (複数の  $\beta$ -シートから形成される籠形構造) をとって外膜に埋まり込んでいる。

外膜表面の受容体に結合した前駆体蛋白質の塩基性の MTS 部分は Tom 40 チャネルを通して膜のトランス側 (膜間部) に輸送される。これは、酸性アミノ酸に富む Tom 蛋白質が外膜の内外において MTS に対する親和力の勾配を形成し、それが駆動力となると考えられている (Acid-chain hypothesis; 4)。

#### 1-4. 内膜透過装置：2種類の TIM 複合体

外膜を通過してきた前駆体蛋白質は内膜にある TIM (Translocase of Inner Membrane) 複合体によって選別され、可溶性蛋白質のマトリクスへの輸送と膜蛋白質の内膜への挿入が行われる。TIM 複合体には Tim 23, Tim 50, Tim 17 より構成される TIM 23 複合体と、Tim 22, Tim 18, Tim 54 とから成る TIM 22

を進める) は細胞質に存在する Hsp 70, Hsp 90, MSF などのシャペロンの働きによってミトコンドリア表面の前駆体の受容体 (Tom 20, Tom 70, Tom 22 など) まで運ばれる<sup>1)~3)</sup>。これらの受容体がどのようにして前駆体蛋白質を選択するのは未だ良く分かっていないが、タイトな構造を持つ前駆体蛋白質や、内膜の6回膜貫通型蛋白質であるメタボライトキャリアー蛋白質 (ATP-ADP carrier, phosphate carrier など約30種類) は Tom 70 に運ばれ、その後 Tom 20 にまで運ばれる (図1)。一方C-末端側で膜にアンカーされる蛋白質の場合は Tom 因子には依存しないで外膜に標的化挿入される。

#### 1-3. 外膜透過装置：TOM 複合体

外膜には内膜とは独立した膜透過装置 TOM 複合体 (Translocase of Outer Membrane) が存在する<sup>12)</sup>。その中心となるのが蛋白質が通過するチャネル成分 Tom 40 であり、これに受容体成分として Tom 70, Tom 20, Tom 22 が、また複合体形成を調節する因子として Tom 5, Tom 6, Tom 7 が加わって複合体を形成している。Tom 20 に運ばれた前駆体蛋白質はさらに Tom 22, Tom 5 を経由して Tom 40 チャネルに到る。TOM 複合体は核の DNA にコードされている殆ど全てのミトコンドリア蛋白質の輸送に関わっている。生体膜における蛋白質透過装置の特徴は、膜のバリアー機能を維持したまま目的の蛋白質だけを膜のトランス側に透過させるのみならず、チャネルは水平方向にも開いて、膜蛋白質を脂質層にアンカーさせる機能をも具备していることである。Tom 40 はさらに、基質となる膜蛋白質の中から外膜と内膜の蛋白質を選別し、外膜蛋白質

複合体が存在する<sup>1)2)</sup>。これらのサブユニットのうち Tim 22 と Tim 23 がチャンネルを構築している。N-末端の MTS 部分は Tom 40 チャンネルを膜間部側まで送られた後に、Tim 50 を経て Tim 23 チャンネルに渡され、さらに内膜の膜電位 ( $\Delta\Psi$ ) に沿って Tim 23 チャンネル内をマトリクスに移動する。MTS 部分がマトリクスに達するとそこに存在する mHsp 70 (ミトコンドリア局在型 Hsp 70) とその調節蛋白質複合体 PAM (presequence translocase and the associated motor) が ATP を使って成熟体部分をマトリクス内に引き込む。この過程でプレ配列部分は MPP によって除去される (図 1)。

一方、内膜の carrier protein のように疎水性の TMD を複数回持つ蛋白質前駆体は Tom 40 チャンネルを通過した後に膜間部に存在する small Tim 複合体と呼ばれる分子シャペロンによって TIM 22 複合体に受け渡され、膜電位 ( $\Delta\Psi$ ) 依存的に内膜へ挿入される。因みに、前駆体蛋白質が内膜を横切る反応には??が必要であり、内膜を越えてマトリクス側に輸送される場合は  $\Delta\Psi$  に加えマトリクスの ATP が要求される<sup>1)2)</sup>。

#### 1-5. 外膜の $\beta$ -バレル型蛋白質の挿入に関わる SAM 複合体

ミトコンドリア外膜には Tom 40, porin, Mdm 10 p (酵母のみ) など幾つかの  $\beta$ -バレル型膜蛋白質が存在する。グラム陰性菌の外膜に幾つかの  $\beta$ -バレル型膜蛋白質が存在しているのと類似している。2002 年になって Omp 85 と呼ばれるグラム陰性菌の生育に必須な外膜蛋白質が  $\beta$ -バレル蛋白質のアセンブリーに関与することが報告された。Omp 85 自身も  $\beta$ -バレル型蛋白質である。これに少し遅れて Omp 85 に相同性を持つ、生育に必須な蛋白質が複合体としてミトコンドリア外膜に見出され、 $\beta$ -バレル型蛋白質のミトコンドリア外膜への組み込みと複合体のアセンブリーに関わる装置であることが明らかになった。SAM (Sorting And Assembly) あるいは TOB (Topogenesis of mitochondrial Outer membrane  $\beta$ -barrel protein) と呼ばれる複合体である<sup>2)5)6)</sup>。この複合体は Sam 50 (別名 Tob 55), Mas 37, および Sam 35 (別名 Tob 38) より構成される。Sam 50 も  $\beta$ -バレル型蛋白質である。ここで、Tom 40 の輸送経路を辿ってみると、新生 Tom 40 はまず Tom 70, Tom 20 に標的化される。次に Tom 40 チャンネルを通過して膜間部に達し、ここで上述の Small Tim 複合体にエスコートされ膜間部側から SAM 複合体を経て (恐らく Sam 50 のチャンネルを通過して) 外膜に挿入される。その後他の成分が順次組み込まれることによって TOM 複合体が完成する (図 1)。グラム陰性菌の  $\beta$ -バレル蛋白質の挿入が Omp 85 によってペリプラスム側から行われることを考えると、空間配置的に極めて類似した機構がミトコンドリアにも維持されていることが分かる。

#### 1-6. 外膜タンパク質の標的化

外膜を構成する蛋白質は例外なく分子内に切断されないミトコンドリア標的化シグナルをもっている<sup>7)8)</sup>。細胞質あるいはミトコンドリア表面にはこれらのシグナルの特性を認識する因子が存在すると思われるが未だにその同定は行われていない。

N-末アンカー蛋白質：Tom 70, Tom 20 は N-末端に膜結合領域 (TMD) を持ち、N-末端を膜間部に、C-末端を細胞質側に向けた配向性 (Nin-Cout) で外膜に挿入される。Tom 20 と Tom 70 は共にインポート受容体を迂回し直接 Tom 40 に依存して外膜に組み込まれる<sup>7)8)</sup>。しかしこの場合は Tom 40 のチャンネル以外の領域を使って挿入が行われる。

C-末アンカー蛋白質：外膜タンパク質には C-末端に膜結合部位を持ち分子の大半を細胞質側 (Nout-Cin の配向性) に出して存在するものがある<sup>7)8)</sup>。Tom 5, ミトコンドリア外膜型シトクロム b5 (OMb), モノアミノオキシダーゼ, OMP 25, Bcl-XL などである。これらの蛋白質では、C-末端に存在する 18-20 残基の TMD とその直後の塩基性アミノ酸 (1-3 残基) が標的化シグナルとして働く<sup>7)~10)</sup>。

ポリトピック蛋白質：TOM 複合体の中心成分である Tom 40 は疎水性の TMD を持たず、14 の逆並行  $\beta$ -シートから成る  $\beta$ -バレル構造をとって外膜に挿入されていると予想される<sup>7)8)</sup>。この挿入は細胞質に存在する未知の因子と ATP に依存し、さらにミトコンドリア表面のインポート受容体 (Tom 70, Tom 20, および Tom 22) に依存する。細胞質因子が新生蛋白質の折れた畳まれた構造上に提示されたシグナル (シ

グナルパッチ)を認識して受容体に運ぶ機構が考えられる。ミトコンドリア外膜のポーリンは12の逆並行 $\beta$ -シートから成る $\beta$ -バレル構造をとり、Tom 40と同じ経路で膜に組み込まれるものと思われる。

## 2. ミトコンドリアの融合と分裂の制御

すでに述べたように、ミトコンドリアは融合と分裂によって極めてダイナミックに形態を変化させる。このミトコンドリア膜のダイナミクスの制御には細胞質、ミトコンドリア外膜および膜間部に局在する分子量の大きなGTPaseが関わっている<sup>11)12)</sup>、そしてミトコンドリアの形は分裂と融合のバランスの上に維持されている(図2, 図3)。

### 2-1. ミトコンドリアの融合に関わる因子 Mfn/Fzo

この因子はショウジョウバエの精子形成不全変異の原因遺伝子産物として見出された。ショウジョウバエの精子形成の過程でミトコンドリアは融合をおこし、タマネギを輪切りにした形態をとるが、変異体では融合の障害によって形態異常を来すことからその因子はFuzzy onion (Fzo)と命名された<sup>11)</sup>。高分子量(約9万)のGTPaseファミリー蛋白質で、哺乳類にまで保存されている。C-末端側に2カ所のTMDを持ちGTPase領域とC-末端を共に細胞質に向けてミトコンドリア外膜に結合している(図2, 図4A)。ミトコンドリアの外に出ているC-末端のコイルはミトコンドリア融合初期に相手方のFzo1のC-末端コイルと対合するのに必要なことが哺乳類のホモログ(Mfn)で示された。また二つのTMDに挟まれた膜間部の配列も融合に必須なことから、恐らく内膜の融合因子(例えば後述のMgm1/OPA1)との共役に関わっていると思われる。

哺乳類にはMitofusin (Mfn) 1及びMfn 2と呼ばれる2種類のホモログが存在する。Mfn 1とMfn 2とは63%の相同性を示し、それぞれの遺伝子のノックアウトマウスは胎性致死を示す<sup>13)</sup>。また、それぞれの個体から調製したミトコンドリアや、RNAiによっていずれか一方の発現を抑制したミトコンドリアは融合出来ないことからMfn 1とMfn 2は共に融合に必須であることが分かる<sup>13)14)</sup>。Mfn 1が融合の初期過程に、Mfn 2はその後の過程にGTPに依存して働くと思われるが、反応機構は不明である<sup>15)</sup>。2004年になってMfn 2が、Charcot-Marie-Tooth 2A型神経病(腓腹型進行性神経性筋萎縮症)の原因遺伝子であることが明らかになった(16)。

### 2-2. ミトコンドリア分裂に働く細胞質の因子 Dnm 1/Drp 1

細胞膜を介した細胞内への物質の取り込み(エンドサイトーシス)の際にGTPに依存してクラスリン被

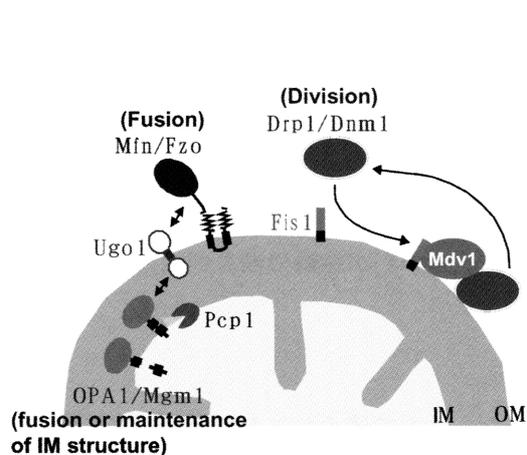


図2 ミトコンドリアの融合・分裂に関わる高分子量GTPase。

図は酵母でのモデルを示した。

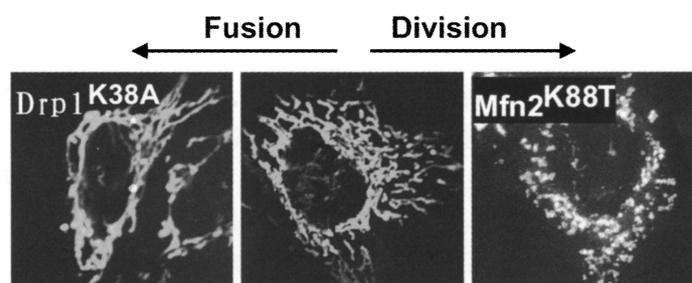


図3 ミトコンドリアの形は融合と分裂のバランスで維持されている。

HeLa細胞にドミナント・ネガティブ型のDrp-1 (Drp 1 K 38 A)を過剰発現すると分裂が阻害される結果ミトコンドリアはチューブ状の伸びた形態になる。一方、Mfn 2のGTPase領域の変異体を過剰発現するとミトコンドリアの融合が阻害される結果ミトコンドリアは断片化する。

覆小胞を細胞膜から切り離す役割をするのがダイナミンであるが、このファミリーの中にミトコンドリアの分裂に関与する蛋白質がある。酵母では Dnm 1, 哺乳類では DRP 1/DLP 1 (Dynamin Related Protein 1, Dynamin Like Protein 1) と呼ばれる。酵母での解析によると Dnm 1 は通常細胞質に存在し、アダプター蛋白質である Mdv 1 を介してミトコンドリア外膜上の蛋白質 Fis 1 にドッキングし、膜に螺旋状に絡みついて小胞膜の切断を行う (図 2, 図 4 B)。哺乳類ミトコンドリア外膜にも Fis 1 は存在するが Mdv 1 様の蛋白質は見つかっておらず、ミトコンドリア分裂が酵母と同じ機構で進むのかどうかは不明である。動物培養細胞で Drp 1 や Fis 1 を過剰発現するとミトコンドリアは分裂し、また Drp 1 の GTPase 領域や調節領域の変異体を過剰発現するとドミナント・ネガティブ効果を示しチューブ状に伸びたミトコンドリアが観察される。最近、Drp 1 がペルオキシソームの分裂にも関わっていることが明らかになった<sup>17)18)</sup>。

### 2-3. ミトコンドリア融合と内膜のリモデリングに働く因子 Mgm 1/Opa 1

Mgm 1 はその N-末端部分で内膜に結合し、GTPase 領域を膜間部に出して存在するダイナミン様蛋白質である。mtDNA の維持に必要な蛋白質として同定され、内膜の構造維持とミトコンドリアの融合に働くと考えられている<sup>11)12)</sup>。

ほ乳類においては、Mgm 1 のホモログがヒト Optic Atrophy type I (視神経形成異常) の原因遺伝子産物として見出され Opa 1 と呼ばれている<sup>19)20)</sup>。Opa 1 には 7 種類のスプライス・アイソフォームが存在するが、我々が発現量の高い Variant 1 について解析した結果、① OPA 1 にはサイズの大きな L-型とそれが切断されたサイズの小さな S-型が存在すること、②機能には L-と S-型の共存は必要なく、L-型のみがミトコンドリア融合活性を示すこと、③膜電位の消失やアポトーシス誘発によって L-型から S-型への変換が起こり、同時にミトコンドリアは細かく分裂すること、④この L-型から S-型への変換はミトコンドリア内膜蛋白質の品質管理に関わる ATP-依存型プロテアーゼ m-AAA-protease (マトリクス側で基質を分解する酵素) として知られるであるパラプレジンによって行われることを明らかにした (石原ら, 投稿中)。外膜の融合装置と Mgm 1/Opa 1 装置がどのように共役するのが今後の最も興味のある問題として残っている。

### 2-4. アポトーシスとミトコンドリアの形態

細胞のアポトーシス時にミトコンドリアは断片化することから、ここで述べたミトコンドリア形態調節に関わる因子とアポトーシスの関連が注目されている<sup>21)</sup>。一般的に断片化の亢進したミトコンドリアを持つ細胞はアポトーシス感受性が高く、逆にネットワーク (図 3) が長く発達したミトコンドリアを持つ細胞はアポトーシスの感受性が低い。これに関連して Youle のグループは細胞にアポトーシスを誘発した時

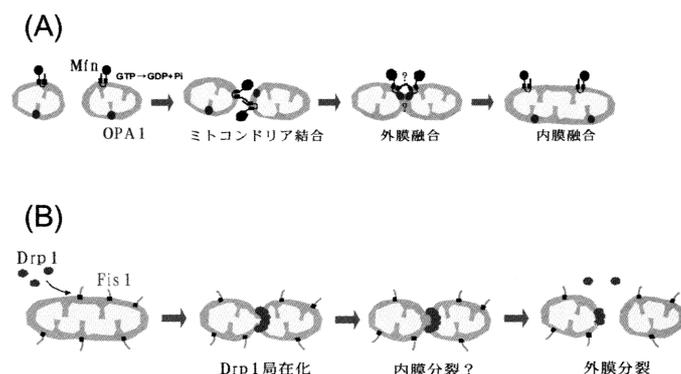


図 4 ミトコンドリア融合と分裂のモデル。

(A) Mfn を介したミトコンドリア融合。Mfn の C-末側の coiled-coil 領域を介してミトコンドリアはドッキングし、その後恐らく内膜の融合装置 (例えば OPA 1) との相互作用を介して外膜、内膜の協調した融合が起こるものと思われる。哺乳類には Mfn 1 と Mfn 2 が存在するが Mfn 1 が初期のドッキング反応に関与し、その後に Mfn 2 が働くものと思われる。

(B) Drp 1 によるミトコンドリアの分裂。Drp 1 は細胞質に存在しミトコンドリアの分裂部位にリクルートされ GTP の加水分解に依存してミトコンドリアを切断する。酵母では外膜の Fis 1 がアダプターである Mdv 1 を介して Dnm 1 (Drp 1 ホモログ) を切断部位にリクルートすることが知られている。哺乳類にも Fis 1 が存在するが Mdv 1 様の蛋白質は存在せず、果たして酵母と同じ機構が働いているかどうかは不明。

に細胞質に局在する Drp 1/Dlp 1 がミトコンドリアの分裂部位にドット状に局在化する事を見出した<sup>22)23)</sup>。一方, Drp 1 のドミナント・ネガティブ変異体を過剰発現するとミトコンドリアのネットワークが発達し, それとともにアポトーシスは抑制される。またアポトーシス誘発によって proapoptotic factor である Bax も細胞質から Drp 1 の局在するミトコンドリア上のドット状の構造(foci)に局在化し, またこの foci には Mfn 2 も局在している。Fis 1 のノックダウン細胞ではアポトーシス誘発時に Bax は foci に局在化せず, cytochrome c の放出も見られないこと, Drp 1 をノックダウンした細胞では Bax は foci に局在化するが cytochrome c の放出は見られないことなどが明らかになった<sup>23)24)</sup>。Fis 1 は Bax の上流で, また Drp 1 は Bax の下流で働いて cytochrome c の放出に関わっているようである。最近, アシルトランスフェラーゼの活性を持ち脂質層の湾曲を調節する因子として報告されている Endophilin のファミリー-Endophilin B 1 が, アポトーシスシグナルに応じて細胞質からミトコンドリアの foci に局在化することが報告された<sup>24)</sup>。Bax, Mfn 2, Drp 1 および Endophilin B 1 が共に局在するミトコンドリア上の foci の解析が cytochrome c やその他のアポトーシス因子の放出機構の鍵となるように思われる。

### おわりに

好氣的なエネルギー産生のものであると考えられていたミトコンドリアが近年実に多彩な機能を持った, 細胞の生と死を調節するオルガネラとして注目されている。ここではその生合成(蛋白質輸送システム)と形態調節の概要を紹介した。生合成については 20 年以上にわたる研究によって輸送装置はほぼ明らかになったと言える。今後は MTS のようなあいまいな配列情報が輸送因子によって正しく認識され, それぞれの輸送因子の間をトランスファーされてゆく機構, そのシグナルを介して外膜, 膜間スペース, 内膜およびマトリクスへと仕分けがおこなわれる機構など, 蛋白質を介した認識の問題がクローズアップされてくるものと思われる。一方, ミトコンドリアの形態調節システムについては関連する因子の一端が明らかになったに過ぎず, 膜の融合, 切断という極めて複雑な反応機構の解析には到っていない。これに加え最近ミトコンドリアは膜間部にアポトーシス執行に関わる因子を貯留しアポトーシス執行の中心的役割をするオルガネラであることが明らかにされた。ミトコンドリア融合分裂の調節と膜間部からのアポトーシス因子放出とが密接な関連を持っているように思われる。

### 参 考 文 献

- 1) Pfanner N and Geissler A: Versatility of the mitochondrial protein import machinery. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2: 339-349, 2001.
- 2) Wiedmann N, Frazier A and Pfanner N: The protein import machinery of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 279: 144-73-14476, 2004.
- 3) Hachiya N, Mihara K, Suda K, Horst M, Schatz G and Lithgow T: Reconstitution of the initial steps of mitochondrial protein import. *Nature* 376: 705-709, 1995.
- 4) Komiyama T, Rospert S, Koehler C, Loose R, Schatz G and Mihara K: Interactin of mitochondrial targeting signals with acidic receptor domains along the protein import pathway: evidence for the "acid chai" hypothesis. *EMBO J.* 17: 3886-3898, 1998.
- 5) Wiedemann N, Kozjak V, Chacinska A, Schonfisch B, Rospert S, Ryan MT, Pfanner N and Meisinger C: Machinery for protein sorting and assembly in the mitochondrial outer membrane. *Nature* 424: 565-571, 2003
- 6) Mihara K: Moving inside membrane. *Nature, News and Views* 424: 505-506, 2003.
- 7) Mihara K: Targeting and insertion of nuclear-encoded preproteins into the mitochondrial outer membrane. *BioEssays* 22: 364-371, 2000
- 8) Rapaport D: Finding the right organelle: Targeting signals in mitochondrial outer-membrane proteins. *EMBO reports* 4: 948-952, 2003.
- 9) Horie C, Suzuki H, Sakaguchi M and Mihara K: Characterization of the signal that directs the C-tail anchored proteins to the mitochondrial outer membrane. *Mol Biol Cell* 13: 1615-1625, 2002.
- 10) Horie C, Suzuki H, Sakaguchi M and Mihara K: Targeting and assembly of mitochondrial tail-

- anchored protein Tom 5 to the TOM complex depend on a signal distinct from those of tail-anchored proteins dispersed in the membrane. *J. Biol. Chem.* 278 : 41462-41471, 2003.
- 11] Shaw JM and Nunnari J : Mitochondrial dynamics and division in budding yeast. *Trends in Cell Biol.* 12 : 178-184, 2002.
  - 12) Mozdy AD and Shaw JM : A fuzzy mitochondrial fusion apparatus comes into focus. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4 : 468-478, 2003.
  - 13] Chen H, Detmer SA, Edward AJ, Griffin EE, Fraser SE and Chan DC : Mitofusins Mfn 1 and Mfn 2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J. Cell Biol.* 160 : 189-200, 2003.
  - 14] Eura Y, Ishihara N, Yokota S and Mihara K : Two mitofusin proteins, mammalian homologues of FZO, with distinct functions are both required for mitochondrial fusion. *J. Biochem.* 134 : 333-344, 2003.
  - 15) Ishihara N, Eura Y and Mihara K : Two mitofusin proteins, Mfn 1 and Mfn 2, regulate oligomerization states of the mitofusin-containing complex through distinct GTPase activity in mitochondrial fusion reactions. *J. Cell Sci.* 117 : 6535-6546, 2004.
  - 16) Zuchner S, Mersyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J et al. : Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2 A. *Nature Genetics* 16 : 449-451, 2004.
  - 17) Koch A, Thiemann M, Grabenbauer M, Yoon Y, McNieven MA and Schrader M : Dynamin-like protein 1 is involved in peroxisomal fission. *J. Biol. Chem.* 278 : 8597-8605, 2003.
  - 18) Li X and Gould SJ : The dynamin-like GTPase DLP 1 is essential for peroxisome division and is recruited to peroxisomes in part by PEX 11. *J. Biol. Chem.* 278 : 17012-17020, 2003.
  - 19) Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, Rodriguez M, Kellner U, Leo-Kottler B, Auburger G, Bhattacharya SS and Wissinger B : OPA 1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3 q 28. *Nature Genetics* 26 : 211-215, 2000.
  - 20) Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, Pelloquin L, Grosgeorge J, Turc-Carel C, Perret E, Astarie-Dequeker C, Lasquelléc L, Arnaud B, Ducommun B, Kaplan J and Hamel CP : Nuclear gene OPA 1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nature Genetics* 26 : 207-210, 2000.
  - 21) Perfettini J-L, Roumier T and Kroemer G : Mitochondrial fusion and fission in the control of apoptosis. *Trends Cell Biol.* 15 : 179-183, 2005.
  - 22) Karbowski M, Lee Y-J, Gaume B, Jeong S-Y, Frank S, Nechushtan A, Santel A, Fullert M, Smith CL and Youle RJ : Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Dro 1 and Mfn 2 during apoptosis. *J. Cell Biol.* 159 : 931-938, 2002.
  - 23] Lee Y-J, Jeong S-Y, Karbowski M, Smith CL and Youle RJ : Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis 1, Drp 1, and OPA 1 in apoptosis. *Mol. Biol. Cell* 15 : 5001-5011, 2004.
  - 24] Karbowski M, Jeong S-Y and Youle RJ : Endophilin B 1 is required for the maintenance of mitochondrial morphology. *J. Cell Biol.* 166 : 1027-1039, 2004.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

#### プロフィール

三原 勝芳 (みはら かつよし)

九州大学大学院医学研究院分子生命科学系部門 教授

◆略歴 1942年長野県に生る。1971年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。大阪大学蛋白質研究所(佐藤 了教授)で小胞体膜蛋白質の研究, 1978-1980年ロックフェラー大学細胞生物学教室(G. Blobel教授)でミトコンドリア生合成の研究, 1986年九州大学大学院医学研究院助教授, 1995年より現所属。