

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32659
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26293072
研究課題名(和文) MITOLによるミトコンドリアダイナミクス制御

研究課題名(英文) Role of MITOL in mitochondrial dynamics

研究代表者

柳 茂 (YANAGI, Shigeru)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：MITOLはMfn2を活性化して、小胞体-ミトコンドリア接着(MAM)を誘導することを示唆したが生理的な役割は不明であった。今回、脳特異的MITOL欠損マウスのミトコンドリアとMAM構造を3D-SEMを用いて3次元で解析を行った結果、ミトコンドリアの縮小とMAMの減少が観察され、MITOLが生体内においてもミトコンドリアダイナミクスを制御していることを証明した。さらにMAMにおいて、MITOLがIRE1aを基質にして小胞体ストレスによる細胞の運命決定に密接に関与していることを示し、小胞体-ミトコンドリア膜接触場が小胞体ストレス応答に重要な役割をしていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Previously, we identified the mitochondrial ubiquitin ligase MITOL and demonstrated that MITOL mediates lysine-63-linked polyubiquitin chain addition to Mfn2 and induces the mitochondria-associated ER membrane (MAM) formation through Mfn2 oligomerization. However, the physiological roles of MITOL in MAM structure and function in vivo remain unknown. In this study, I observed the MAM structure in MITOL-KO brain using 3D-SEM analysis, and found that MITOL regulates mitochondrial morphology and cardiolipin biogenesis through Mfn2-dependent MAM formation in vivo. Furthermore, we found that MITOL inhibits ER stress-induced apoptosis by IRE1 ubiquitylation at the MAM. MITOL adds lysine (K) 63-linked polyubiquitin chain to K481 of IRE1, thereby preventing hyper-oligomerization of IRE1 and regulated IRE1-dependent decay of mRNA activity. Our findings provide a novel concept that mitochondria determine cell fate under ER stress through IRE1 regulation by MITOL at the MAM.

研究分野：生化学

キーワード：ミトコンドリア ユビキチンリガーゼ

1. 研究開始当初の背景

(1) 国内・国外の研究動向及び位置づけ

ミトコンドリアダイナミクスとは、ミトコンドリアの融合・分裂による形態制御、ミトコンドリアの移動、小胞体などの他のオルガネラとの相互作用を包括する機能的な概念である。これまでのミトコンドリアダイナミクスの研究は、主に分裂因子や融合因子によるミトコンドリアの形態制御機構に焦点が当てられてきた。一方、近年のイメージング解析技術の進歩により、微小管を中心とした細胞骨格に沿ったミトコンドリアの動的な移動や、小胞体などの他のオルガネラとの会合と解離現象が見いだされ、その制御機構と生理的重要性が注目されている。ミトコンドリアダイナミクスの破綻は神経疾患などさまざまな病態を引き起こすことが知られており、詳細な分子メカニズムの解明は病態解明と治療法開発に向けての急務な研究課題である。

(2) 着想に至った経緯

私たちはこれまでミトコンドリア外膜を4回貫通する新規膜型ユビキチンリガー MITOL を発見し (図1) MITOL が分裂因子である Drp1 を制御することによりミトコンドリアダイナミクスを調節していること (図2、EMBO J. 2006)、および MITOL がミトコンドリアに蓄

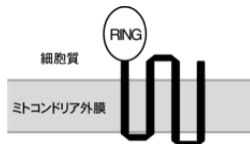


図1 MITOL の構造

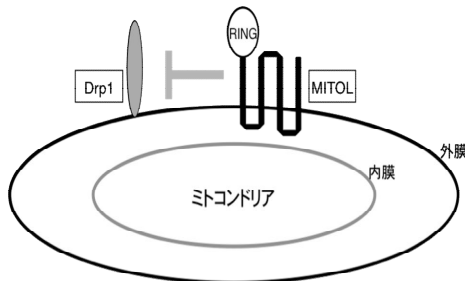


図2 MITOL によるミトコンドリアの形態制御

積する変性タンパク質の分解を促進することにより、ミトコンドリアの品質管理機構に関与していることを示した (Mol. Biol. Chem. 2009, Mitochondrion 2010)。最近、MITOL が一酸化窒素によって S-ニトロ化された MAP1B-LC1 を特異的に認識し、ユビキチン・プロテアソーム経路を介して分解を促進することにより、MAP1B-LC1 の過剰蓄積によるミトコンドリア機能不全を防御していることを明らかにし、ミトコンドリアによる新しい酸化ストレス防御機構を示唆した (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012)。さらに最近、MITOL が Mitofusin2 を活性化することにより、ミトコンドリアと小胞体との接着構造とカルシウム動態を制御していることを見出した (図3、Mol. Cell 2013)。このように MITOL はミトコンドリアダイナミクスを制

御する酵素であり、その分子メカニズムの解明を通してミトコンドリアの新機能の同定と疾患との関連性が期待できる。

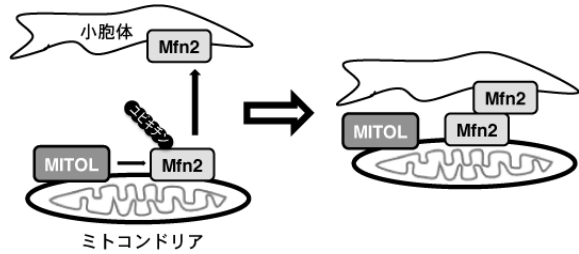


図3 MITOL による Mfn2 を介した小胞体—ミトコンドリア接着の制御モデル

MITOL がミトコンドリアの Mfn2 をユビキチン化し活性化する。Mfn2 は小胞体膜の Mfn2 と手をつなぎ、高分子量複合体を形成しミトコンドリアと小胞体が接着する。

2. 研究の目的

ミトコンドリアは融合と分裂を繰り返しながら微小管に沿って動的に移動している。ミトコンドリアダイナミクスの破綻は神経疾患などさまざまな病態を引き起こす。私たちはミトコンドリア外膜に局在するユビキチンリガー MITOL を同定し、MITOL がミトコンドリアダイナミクスを制御していること、微小管の品質管理機構に関与していること、さらにミトコンドリアと小胞体の接着を制御していることを報告してきた。しかしながら、ミトコンドリアにおける MITOL の役割はいまだ不明な点が多い。本研究プロジェクトは、MITOL を介したミトコンドリアダイナミクスの制御機構を解明とその破綻による疾患との関連を明らかにし、ミトコンドリア機能調節に着目した新しい治療法の開発を目指す。

(1) MITOL によるミトコンドリア形態制御の解析

MITOL 欠損したマウス繊維芽細胞 (MEF) および臓器特異的 MITOL 欠損マウスを用いて Drp1 のユビキチン化の減少と蓄積ならびにミトコンドリアの分裂状態の亢進の有無を検討し、Drp1 が MITOL の生理的基質であることを明らかにする。

(2) MITOL 欠損によるミトコンドリア機能障害の解析

MITOL 欠損 MEF を用いてミトコンドリアの機能障害の有無を詳細に解析する。MITOL 欠損がミトコンドリアからの活性酸素種 (ROS) の産生に及ぼす影響についてフローサイトメーターを用いて検討する。また、ミトコンドリア DNA 損傷の有無、ATP 産生量、各呼吸鎖複合体形成の異常の有無について生化学的・分子生物学的手法を用いて明らかにする。

(3) MITOL による変性タンパク質の分解機構

私たちは MITOL が筋萎縮性側索硬化症の原

因遺伝子産物である変異した SOD1 を特異的に認識・会合し、分解を促進することを見いだした (Mol. Biol. Cell 2009, Mitochondrion 2011)。MITOL がどのようにして変性タンパク質を特異的に認識しているかについてのメカニズムおよび病態との関連性を解明する。

(4) MITOL による酸化ストレス防御機構

私たちは MITOL の生理的基質として微小管の安定化因子である MAP1B-light chain1 (LC1) を同定し、MITOL が一酸化窒素により S-ニトロシル化された LC1 を特異的にユビキチン化し、プロテアソームによる分解を促進することによって LC1 のタンパクレベルを調節していることを示した (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012)。MITOL による LC1 の分解機構と酸化ストレスによる神経細胞死における役割を明らかにする。

(5) MITOL によるミトコンドリアと小胞体の接着制御

私たちは MITOL の基質として、Mitofusin2 (Mfn2) を同定した。Mfn2 は小胞体膜上にも局在し、ミトコンドリア外膜上の Mfn2 と手をつなぐことにより、両オルガネラを繋ぎ留めている。私たちは、小胞体-ミトコンドリア間相互作用の ON/OFF 機構について、MITOL による Mfn2 の活性化を介した新たな機構を見いだした (Mol. Cell 2013)。今後、MITOL 欠損マウスを用いて、MITOL による Mfn2 の活性化機構と生理的意義を明らかにしたい。

(6) MITOL と疾患との関連性の解析

上記研究項目を推進するにあたり、神経、心臓、皮膚特異的な MITOL 欠損マウスを樹立する。

(7) 学術的特色・独創的な点及び予想される結果と意義

アルツハイマー病やパーキンソン病など多くの神経変性疾患の病態において、酸化ストレスによるミトコンドリア機能不全が原因の一つとされていたが、そのメカニズムはよくわかっていなかった。私たちの研究成果は、MITOL を介して神経細胞死を防ぐミトコンドリアの新しい役割を示すと共に (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012)、アルツハイマー病やパーキンソン病など、酸化ストレスによって引き起こされる神経疾患の病態解明と治療法開発に新たな視点を提供する。また、MITOL によって活性化される Mfn2 は、その遺伝子変異が神経難病であるシャルコー・マリー・トゥース病の原因のひとつとなることから、機能制御機構の解明が期待されていた。MITOL の研究により、Mfn2 の活性化の機構が明らかになり、シャルコー・マリー・トゥースの病態の解明につながる事が期待できる。さらに、ミトコンドリアと小胞体との接着部位は脂質の生合成や Ca^{2+} の受け渡しなど細胞機能において重要な役割を果たしており、この機能の破綻はアルツハイマー病をはじめさまざまな神経変性疾患に密

接に関与していることがこれまで多く報告されている。したがって、ミトコンドリアと小胞体との接着の機構を解明することにより、関連する多くの疾患の病態の理解と治療法の開発につながる事が期待される。さらに、各臓器特異的 MITOL 欠損マウスを作製し解析することにより、MITOL によるミトコンドリアの新たな制御機構と、神経変性疾患・心不全・老化などさまざまな疾患との関連性が明らかとなり、これらの研究成果を基にミトコンドリア機能に着目した新しい治療法の開発が期待される。

3. 研究の方法

MITOL によるミトコンドリア機能調節機構を明らかにする。とくに MITOL の基質として同定された変異型 SOD1、MAP1B-LC1 と Mfn2 に焦点を当て、MITOL の生理的役割と MITOL 機能不全によるミトコンドリア機能障害を解明し、病態との関連を明らかにする。同時に MITOL 欠損マウスを樹立し、個体レベルの役割を明らかにする。それらの研究成果を踏まえて、MITOL 機能破綻が、酸化ストレスによる神経変性疾患の病態にどのように関連しているかを解明する。とくに酸化ストレスに対する脆弱性が関与するアルツハイマー病・パーキンソン病との関連性に重点を置き、細胞レベルおよび個体レベルの両方向から検証する。また、MITOL による Mfn2 の活性調節機構を明らかにし、Mfn2 の異常で発症するシャルコー・マリー・トゥース病との関連性を解析する。MITOL による神経変性疾患の関与を総括し、MITOL を標的にした新しい治療法を検討する。

(1) MITOL による Drp1 を介したミトコンドリア形態制御の解析

私たちは MITOL が Drp1 をポリユビキチン化して、プロテアソームを介した分解を促進することによってミトコンドリアの形態を調節していることを報告した。一方、米国の Youle らのグループは異なる現象を報告しており意見が分かれている。この意見の相違に決着をつけるために MITOL 欠損したマウス繊維芽細胞 (MEF) および臓器特異的 MITOL 欠損マウスを用いて Drp1 のユビキチン化の減少と蓄積ならびにミトコンドリアの分裂状態の亢進の有無を検討し、Drp1 が MITOL の生理的基質であることを明らかにする。予想が外れた場合は、何らかの代償作用が働いている可能性について検討する。

(2) MITOL 欠損によるミトコンドリア機能障害の解析

MITOL 欠損 MEF を用いてミトコンドリアの機能障害の有無を詳細に解析する。まず MITOL 欠損がミトコンドリアからの活性酸素種 (ROS) の産生に及ぼす影響についてフローサイトメーターを用いて検討する。顕著な差異が認められない場合は、ミトコンドリア

の ROS 産生を誘発するアンチマイシン C 刺激により ROS 産生の増大ならびに ROS による細胞死の亢進について野生型 MEF と MITOL 欠損 MEF で比較検討を行う。また、ミトコンドリア DNA 損傷の有無、ATP 産生量、各呼吸鎖複合体形成の異常の有無について生化学的・分子生物学的手法を用いて明らかにする。最終的に、臓器特異的 MITOL 欠損マウスを用いてミトコンドリア機能障害による細胞死ならびに臓器の機能障害の有無を検討する。

(3) MITOL による変性タンパク質 (変異型 SOD1) の分解機構の解明

筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子の一つである SOD1 は変異することにより、変性タンパク質の凝集塊を形成し、ミトコンドリアに蓄積することが発症と密接に関連していることが報告されている。私たちは MITOL が変異した SOD1 を特異的に認識して結合し、ユビキチン-プロテアソーム経路を介して分解を促進することを見いだした。MITOL がどのようにして変性タンパク質を特異的に認識しているかについてのメカニズムを明らかにする。とくに基質認識部位である MITOL の C 末端に Disorder domain が予測されているので、この領域に着目して生化学・分子生物学的手法を駆使して解析を進める。

(4) MITOL による酸化ストレス防御機構の解明

MITOL 自身が S-ニトロシル化を受けて不活性化し、LC1 によるミトコンドリア機能不全と神経細胞死を誘発することを示した。神経特異的 MITOL 欠損マウスを作製し、MITOL による S-ニトロシル化 LC1 の分解の生理的意義について個体レベルで解析する。同時に神経特異的 MITOL 欠損マウスの表現系を詳細に解析して、病態の関連性を解明する。

(5) 臓器特異的 MITOL 欠損マウスの作製と解析

神経、心臓、皮膚特異的な MITOL 欠損マウスを樹立し、ミトコンドリア機能不全による老化の促進の有無など、様々な表現系を詳細に観察し、MITOL の生体内における役割を解明する。

4. 研究成果

(1) 私たちは MITOL が Drp1 をポリユビキチン化して、プロテアソームを介した分解を促進することによってミトコンドリアの形態を調節していることをこれまでに報告した。今回、MITOL 欠損神経細胞を用いてミトコンドリアの機能障害の有無を詳細に解析した結果、MITOL 欠損がミトコンドリアからの活性酸素種 (ROS) の産生量が増大することを見出した。この原因の一つとして Drp1 の蓄積によるミトコンドリアの分裂の亢進が考えられた。またそれ以外の原因として呼吸鎖複合体の Super complex 形成の異常が示唆された。今後、この分子形成メカニズムを明らかにする必要がある。さらに ROS 産生を誘発するアンチマイシン C 刺激により ROS 産

生のさらなる増大が観察され、MITOL 欠損によるミトコンドリア機能障害の機構の一端が解明された。また、神経特異的 MITOL 欠損マウスを作製し、MITOL による S-ニトロシル化 LC1 の分解について解析した結果、ミトコンドリア画分において S-ニトロシル化 LC1 の蓄積を観察した。今後、S-ニトロシル化 LC1 の蓄積と病態との関連性を解明する。

MITOL 欠損による Drp1 の蓄積のみならず呼吸鎖複合体の Super complex 形成の異常を発見したことを極めて興味深い現象であり、今後、MITOL 欠損による活性酸素種 (ROS) の産生量の増大機構が詳細に解明されることが期待できる。

今後、神経特異的 MITOL 欠損マウスの表現系を詳細に解析して、S-ニトロシル化 LC1 の蓄積と病態との関連性を解明する。また、MITOL によるミトコンドリアと小胞体の接着制御機構の解明を行い、MITOL 欠損マウスを用いてミトコンドリア機能不全と様々な疾患との関連性を明らかにする。

(2) MITOL による変性タンパク質の分解機構について解析を行った。筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子産物の一つである SOD1 は変異することにより、変性タンパク質の凝集塊を形成し、ミトコンドリアに蓄積することが発症と密接に関連していることが報告されている。私たちは以前、MITOL が変異した SOD1 を特異的に認識して結合し、ユビキチン-プロテアソーム経路を介して分解を促進することを見いだしたが、MITOL がどのようにして変性タンパク質を特異的に認識しているかについては不明であった。今回、基質認識部位である MITOL の C 末端に位置する Disorder domain が変性タンパク質を直接認識している可能性を示唆した。MITOL による酸化ストレス防御機構については、MITOL が S-ニトロシル化された MAP1B-LC1 をユビキチン化して分解を促進していることを報告したが、生理的意義は不明であった。今回、神経特異的 MITOL 欠損マウスを樹立して、生体内の S-ニトロシル化 MAP1B-LC1 を解析した結果、神経特異的 MITOL 欠損マウスの脳において、S-ニトロシル化 MAP1B-LC1 がミトコンドリアに蓄積していることを明らかにした。さらに、蓄積した S-ニトロシル化 MAP1B-LC1 と神経発生過程における神経細胞移動の遅延や神経細胞死との関連性が示唆された。種々の臓器特異的 MITOL 欠損マウスの作製については神経以外にも、心臓、皮膚特異的な MITOL 欠損マウスを樹立した結果、老化に関連した表現系が得られたので、病態との関連性について解析中である。

MITOL が C 末端に位置する Disorder domain を介して、神経変性疾患の原因遺伝子産物を特異的に認識することを明らかにすることができた。MITOL の活性化誘導技術が神経変性疾患の治療につながることを示唆しており意義深いと考えられる。さらに神経特異的

MITOL 欠損マウス脳においても MITOL が S-ニトロシル化 MAP1B-LC1 を制御していることを明らかにしたことより、MITOL が生体内において一酸化窒素による酸化ストレスに対する防御機構に参与していることを示した。さらに、種々の MITOL 欠損マウスの樹立と解析は順調に進んでいる。

MITOL による変性タンパク質の分解機構については、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子産物の一つである mutant SOD1 の分解のみならず、アルツハイマー病、ポリグルタミン病、パーキンソン病などの原因遺伝子産物も基質にするかどうか明らかにしたい。MITOL による酸化ストレス防御機構については、MITOL 自身が S-ニトロシル化修飾を受けて失活する可能性が示唆されており、今後、ユビキチンリガーゼの活性を生化学的に詳細に検討したい。種々の臓器特異的 MITOL 欠損マウスの作製については、老化に着目し、ミトコンドリアからの活性酸素種と老化との関連を明らかにして、皮膚および心臓の病態との関連性を検討したい。

(3) 私たちは以前 MITOL の基質として Mitofusin2 (Mfn2) を同定した。Mfn2 は小胞体膜上にも局在し、ミトコンドリア外膜上の Mfn2 と手をつなぐことにより、両オルガネラを繋ぎ留めている。MITOL が小胞体-ミトコンドリア膜接触場である MAM にも局在していることがわかったので、Mfn2 との関係について解析を行った結果、MITOL は Mfn2 をユビキチン化して分解ではなく Mfn2 の活性化を誘導し、小胞体-ミトコンドリア間相互作用を制御していることを示した (Mol. Cell 2013)。小胞体とミトコンドリアの相互作用の破綻は、Mfn2 の機能異常により発症するシャルコー・マリー・トゥース病だけでなく、アルツハイマー病の病態にも関与することが報告され、その重要性が注目されている。今回、私たちは MAM の新たな生理的役割を明らかにするために、MITOL の新しい基質を探索した結果、小胞体センサーの中心分子である IRE1 α を同定した。MITOL は IRE1 α と結合してユビキチン化を誘導した。このユビキチン化は IRE1 α の分解を誘導するのではなく IRE1 α のオリゴマー化を制御して細胞死シグナルを抑制していることがわかった。これらの研究成果はミトコンドリアが MITOL による IRE1 α のユビキチン化を介して小胞体ストレスによる細胞の運命決定に密接に関与していることを示すとともに、小胞体-ミトコンドリア膜接触場が小胞体ストレス応答に重要な役割をしていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

武田啓佑、柳 茂
小胞体-ミトコンドリア接触場の形成制御とアルツハイマー病
医学のあゆみ 260(1), 24-30 (2017)

Fukuda, T., Nagashima, S., Abe, T., Kiyonari, H., Inatome, R. and Yanagi, S.
Rescue of CAMDI deletion-induced delayed radial migration and psychiatric behaviors by HDAC6 inhibitor.
EMBO. Rep. 17(12), 1785-1798 (2016)
DOI: 10.15252/embr.201642416 査読有り

Matsushita, N., Suzuki, M., Ikebe, E., Nagashima, S., Inatome, R., Asano, K., Tanaka, M., Matsushita, M., Kondo, E., Iha, H., and Yanagi, S.
Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1.
Sci. Rep. 6:31266 (2016)
DOI: 10.1038/srep31266 査読有り

徳山剛士、柳 茂
ミトコンドリアダイナミクスの破綻による心臓老化
細胞 48(11), 12-15, (2016)

長島 駿、武田啓佑、徳山剛士、柳 茂
MITOL によるミトコンドリアダイナミクス制御と神経疾患
脳 21 19(3), 17-23 (2016)

武田啓佑、徳山剛士、長島 駿、柳 茂
ミトコンドリアダイナミクスの制御シグナルと疾患
実験医学増刊「知る・見る・活かす!シグナリング研究 2015 シグナル伝達の要素発見から時空間ダイナミクスへ」
実験医学 33(10), 1591-1596 (2015)

Nagashima, S., Tokuyama, T., Yonashiro, R., Inatome, R., and Yanagi, S.
Roles of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/MARCH5 in mitochondrial dynamics and diseases.
J. Biochem. 155(5), 273-279 (2014)
DOI: 10.1093/jb/mvu016 査読有り

長島 駿、柳 茂
ミトコンドリアダイナミクスの破綻と神経変性疾患
脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究 *遺伝子医学 MOOK* 26, 77-81 (2014)

[学会発表](計 14 件)

Shigeru Yanagi, Role of MITOL in NO Signalling and Cardiovascular Diseases. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan 2016, 5/21, 仙台 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアと老化 Molecular Cardiovascular Conference 2016, 9/2, 東京 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアのダイナミクスの制御機構 ART FORUM 2016 2016, 9/15, 軽井沢

Shigeru Yanagi, Role of MITOL in mitochondrial dynamics and diseases. 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), 11/1, 品川 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による微小管安定化因子 MAP1B-LC1 の S-ニトロシル化を介した分解機構と生理的意義 第15回日本NO学会学術集会 シンポジウム2「NOによる神経細胞死/病態形成機構の新展開」 2015, 6/27, 千里 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアダイナミクス制御と破綻による疾患 第18回 Cardiovascular Metabolism and Aging Conference. 2015, 7/24, 東京 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアダイナミクス制御と破綻による疾患 第15回日本ミトコンドリア学会年会 シンポジウム2「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」基礎医学の貢献」 2015, 11/20, 福井 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL によるミトコンドリア品質管理機構 Role of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL in mitochondrial dynamics and quality control シンポジウム 31 「ミトコンドリア品質管理の理解と医療応用」 第89回日本薬理学会年会. 2016, 3/11, 横浜 (招待講演)

柳 茂: ミトコンドリアダイナミクスの破綻と疾患 第87回日本内分泌学会学術集会 「ミトコンドリア生物学からミトコンドリア疾患学へ」. 2014, 4/24, 福岡 (招待講演)

柳 茂、福田 敏史、稲留 涼子、長島 駿: CRAG による SRF 活性化を介した神経細胞の生存シグナル機構 第37回日本神経科学学会大会. 2014, 9/11, 横浜

柳 茂、徳山剛士、武田啓祐、稲留涼子、長島 駿: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による MAM 制御機構と破綻による疾患 第87回日本生化学学会大会 シン

ポジウム「膜局所場研究と医療イノベーションとの接点」. 2014, 10/15, 京都

柳 茂: ミトコンドリア活性化による皮膚老化の抑制機序解明と応用 第161回 FJ セミナー「老化研究とエイジングケア」. 2014, 10, 東京 (招待講演)

柳 茂、徳山剛志、武田啓祐、稲留涼子、長島駿: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による老化制御機構 第36回基礎老化学会シンポジウム 日本基礎老化学会-日本ミトコンドリア学会 Joint Meeting 「ミトコンドリアと老化の接点を考える」. 2014, 10/25, 東京 (招待講演)

柳 茂: MITOL によるミトコンドリアダイナミクス制御と破綻による疾患 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 シンポジウム3「ミトコンドリアダイナミクスと病態生理の最先端」 2015, 3/21, 神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳 茂 (YANAGI, Shigeru)
東京薬科大学・生命科学部・教授
研究者番号: 60252003

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()