

2026年3月

<海外文献紹介 2026年3月号>

## **Cytosolic acetyl-coenzyme A is a signaling metabolite to control mitophagy.**

**Ylfan Zhang, et al.**

***Nature* (2026), 649(8098); 1022-1031.**

**DOI: 10.1038/s41586-025-09745-x.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41225001/>

ミトコンドリアの品質管理は細胞の代謝機能を維持するための基盤となる仕組みです。加齢に伴って mitophagy が低下しミトコンドリアストレスが蓄積すると、細胞老化や組織機能低下、慢性炎症の進展へとつながっていきます。細胞質アセチル CoA (AcCoA) はこれまで、脂肪酸合成やタンパク質アセチル化の基質として働く「代謝中間体」として理解されてきました。栄養状態に応じて量が変動し、エピジェネティクスや代謝調節に影響を与えることは知られていましたが、細胞内シグナルとしての機能は不明でした。本論文は、AcCoA が mitophagy を制御する代謝シグナルとして機能するという新しい視点を提示しています。

著者らはまず、短期断食や ATP-citrate lyase (ACLY) 阻害、SLC25A1 阻害など、細胞質 AcCoA を低下させる条件で mitophagy が誘導されることを示しました。Mitophagy を検出する mt-Keima を用いた解析やミトコンドリアタンパク質の減少から、AcCoA の低下が PINK1/Parkin 非依存的な mitophagy を活性化することを確認しています。さらに、網羅的 CRISPR スクリーニングにより、ミトコンドリア外膜に局在する NLR ファミリータンパク質 NLRX1 が、この経

路の中心的制御因子として同定されました。

続く解析では、NLRX1 が AcCoA を直接結合する受容体であることが、生化学的・構造学的手法により明らかになりました。AcCoA が高い栄養豊富な状態では、NLRX1 は自己会合し LC3 との結合を抑制します。一方、AcCoA が低下すると NLRX1 の構造が変化し、LC3 と結合して mitophagy を誘導します。これらの結果から、NLRX1 は AcCoA を感知して mitophagy の ON/OFF を切り替える「代謝センサー」として機能することが示されました。

さらに著者らは、この代謝センサー機構ががん細胞の薬剤応答にも影響することを示しました。KRAS 阻害剤はミトコンドリア活性と ROS を上昇させますが、NLRX1 の制御が破綻した細胞ではこのストレスを処理できず、細胞死が増強されます。これは、代謝ストレスと mitophagy 制御の破綻が細胞死を誘導するという、老化細胞にも通じる脆弱性の概念と重なり、興味深いところです。

本研究は、断食や栄養制限が mitophagy を誘導し健康寿命を延伸するという古くからの知見に対し、その上流シグナルとして AcCoA-NLRX1 軸を位置づけた点で大きな意義があります。また、老化細胞でしばしば観察される AcCoA の低下、アセチル化異常、ミトコンドリアストレスの慢性化といった現象の背景に、この経路が関与する可能性が示唆され、老化細胞がなぜミトコンドリアを適切に処理できなくなるのか、その一端を説明しうる発見といえます。一方で、AcCoA の変動が細胞種や組織でどの程度普遍的に mitophagy を制御するのか、また老化個体において NLRX1 の機能がどのように変化するのは、今後の検証が必要です。さらに、老化細胞特有の代謝環境（慢性的な炎症、酸化ストレス、NAD<sup>+</sup>低下など）がこの軸にどのような影響を与えるのかは未解明であり、今後の研究が期待されます。

代謝ストレスに対する脆弱性という観点からは、NLRX1–AcCoA軸が新たなセノリシスの標的となる可能性も見えてきます。老化細胞はミトコンドリアストレスに弱く、mitophagyの制御が破綻していることが多いため、この軸を操作することで選択的な細胞死を誘導できる新しいセノリシス戦略につながるかもしれません。

(文責: 澁谷修一)