

細胞中のミトコンドリアの熱産生機構を解明

～電気化学の視点から過電圧による熱散逸が主要因であることを実証～

ポイント

- ・ミトコンドリアの熱産生は、従来のプロトンリークではなく、酵素反応の過電圧によるものと解明。
- ・新指標「電子伝達頻度 (ETF)」を導入し、呼吸エネルギーの 45～71% が熱散逸すると定量評価。
- ・呼吸鎖の複合体 IV での酸素還元反応が、全体の 70% 以上を占める主要発熱部位と特定。

概要

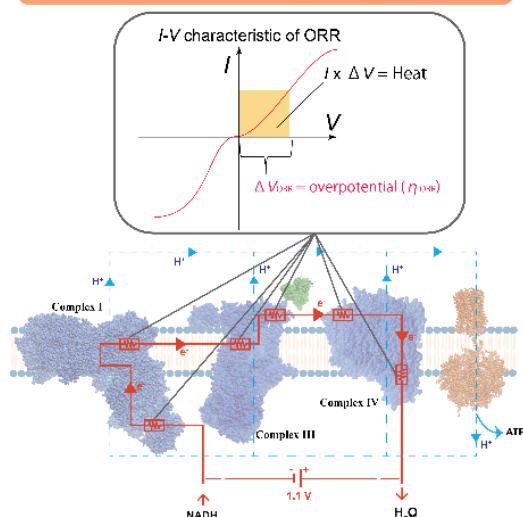
北海道大学触媒科学研究所の武安光太郎准教授（筑波大学数理物質系客員准教授兼務）、中村潤児客員教授（研究当時：筑波大学数理物質系／九州大学カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所）、九州大学カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所のヌニン アヌグラ プトリ ナマリ博士（研究当時）らの研究グループは、ミトコンドリアにおける熱産生メカニズムについて、非平衡反応系としての理解に基づいて、電気化学の概念を用いることで新たなメカニズムを解明しました。

これまで、細胞内の熱産生はミトコンドリア内膜の「プロトンリーク」^{*1} によるものとされてきましたが、その物理的なメカニズムは十分に分かっていませんでした。本研究では、燃料電池などの電気化学システムにおけるエネルギー散逸（ジュール熱）の概念を生物システムに応用しました。酵素の電子伝達プロセスを単一サイトレベルで分析するための新たな速度論的指標「電子伝達頻度 (ETF)」^{*2} を導入し、電子伝達系を電気化学回路としてモデル化しました。その結果、呼吸によって得られるエネルギーの 45～71% が酵素反応を駆動するための「過電圧」^{*3} として消費され、熱散逸する（熱として失われる）ことが明らかになりました。特に、複合体 IV（シトクロム c オキシダーゼ）^{*4} における酸素還元反応 (ORR) が全体の 70% 以上の熱を生み出す主要な要因であることを突き止めました。また、従来の「プロトンリーク」は直接的な熱源ではなく、膜電位^{*5} を低下させることで、結果的に直接的な熱源である過電圧による熱散逸を増幅させていることを実験データを基に示しました。

本研究の成果は、ミトコンドリアにおける熱産生の直接的な原因が、従来考えられてきたプロトンリークそのものではなく、電子伝達反応に伴って生じる過電圧によるエネルギー散逸であることを示したものです。さらに、プロトンリークは膜電位を低下させることで過電圧損失を増大させ、結果として熱産生を増幅することを提案しました。

なお、本研究成果は 2026 年 3 月 30 日（月）公開の Chemical Science 誌にオンライン掲載されました。

Overpotential-derived thermogenesis
from electrochemical circuit of respiratory chain



ミトコンドリア呼吸鎖の電子移動を電気回路としてモデル化し、過電圧によるエネルギー損失が熱産生の起源となることを示した図。主な発熱部位は複合体 IV である。

【背景】

非平衡状態で進行する電子伝達反応において、化学エネルギーがどのように熱として散逸するかを理解することは、物理化学における中心的な課題です。燃料電池などの電気化学システムでは、反応を進行させるために「過電圧」と呼ばれる余分な電圧（電位差）をかける必要があり、その際に消費されるエネルギーによって熱（ジュール熱）が発生することがよく知られています。一方で、細胞の主要なエネルギー生産工場であるミトコンドリアにおいても熱が産生されますが、長年、これは「化学浸透仮説」*⁶ の枠組みの中で「プロトンリーク」によるものと説明されてきました。プロトン漏れの経路などについての理解は進んでいましたが、それが定量的にどのように熱へと変換されるのか、その根本的な物理メカニズムにはギャップが存在していました。

【研究手法】

本研究グループは、ミトコンドリアの電子伝達系（複合体 I～IV）を、燃料電池のように各酵素が抵抗要素として働く「非平衡電気化学回路」としてモデル化しました（図 1）。酵素の反応を定量的に評価するため、不均一系触媒分野で広く用いられるターンオーバー頻度（TOF）*⁷ に相当する概念として、単一活性サイトあたりの電子移動速度を示す「電子伝達頻度（ETF）」を新たに導入しました。これまでに報告されている様々な酵素の電気化学的パラメータ（交換電流密度など）を用いて、細胞レベルの酸素消費速度から定常状態のETFを算出し、各呼吸複合体における過電圧をButler-Volmer式*⁸を用いて定量化しました。これにより、呼吸鎖全体のどこで、どの程度のエネルギーが熱として放出されているのかを計算しました。

【研究成果】

分析の結果、酸素還元反応（ORR）を担う複合体 IV の交換電流密度が極めて小さく、反応速度が遅い（速度論的に律速している、ミクロでは酸化反応と還元反応とが起ころ速度がほぼ同一でありマクロでは何の反応も起きていないように見える）ことが示されました。これにより、複合体 IV で非常に大きな過電圧（約 0.54 V）が発生し、全体の過電圧の大部分を占めることが分かりました。生理学的な電子伝達速度の範囲において、呼吸によって得られる全自由エネルギーのうち約 45～71%が過電圧として消費され、熱に変換されると推定されました。これは、過去の熱量測定データの報告とよく一致しています。さらに、この熱の 70%以上が複合体 IV 単独から発生していることが判明し、ミトコンドリアにおける主要な熱産生部位が特定されました。また、従来熱源とされてきた「プロトン漏れ」については、プロトン漏れが膜電位を低下させることでプロトンポンプのエネルギーコストを下げ、余剰となったエネルギーが各酵素の反応過電圧に振り向けられることで反応が加速し、結果的に過電圧による熱の発生が増幅されるというメカニズムであることを明らかにしました。

【今後への期待】

本研究により、長年の謎であったミトコンドリアの熱産生が、触媒化学・電気化学における「過電圧」という概念で定量的に説明できることが証明されました。新たに導入された「電子伝達頻度(ETF)」は、酵素の酸化還元反応を分析するための強力なツールとなります。この発見は、代謝の調節メカニズムや、病気や健康におけるミトコンドリア機能不全の理解に向けた新たな枠組みを提供します。本研究成果は、複雑な生命現象を非平衡統計力学に基づく非平衡反応系として定量的に理解する道を拓くものであり、電気化学分野における過電圧分析の手法が、生物学的なエネルギー変換や散逸のシステムへ応用可能であることを示しています。化学と生物学の垣根を越えた学際的研究の進展が期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 さきがけ（JPMJPR2507）、JST 科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業（JPMJFS2106）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP23KK0266、JP23H05459）、「大学・国立研究所・企業等の結節点となるトップランナー育成プログラム（TRiSTAR）」の支援を受けて実施されました。また、有益な議論及び academist（アカデミスト）のクラウドファンディングを通じた資金支援について、大谷直人氏、風間健一氏、榎本裕一氏、原島慧氏に感謝いたします。

論文情報

論文名	Enzymatic oxygen reduction dominates overpotential-driven thermogenesis in mitochondria （ミトコンドリアの過電圧駆動型熱産生は酵素的酸素還元反応が支配する）
著者名	Nuning A. P. Namari ^{1,2} 、Mo Yan ^{1,2} 、中村潤児 ^{2,3} 、武安光太郎 ^{3,4} （ ¹ 筑波大学理工情報生命学院、 ² 九州大学カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所、 ³ 筑波大学数理物質系物質工学域、 ⁴ 北海道大学触媒科学研究所）
雑誌名	Chemical Science（英国王立化学会の化学系国際総合学術誌）
D O I	10.1039/D5SC06693J
公表日	2026 年 3 月 30 日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

【研究内容に関すること】

北海道大学触媒科学研究所 准教授 武安光太郎（たけやすこうたろう）

T E L 011-706-9114 F A X 011-706-9114 メール takeyasu@cat.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.cat.hokudai.ac.jp/takakusagi/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

筑波大学広報局（〒305-2039 茨城県つくば市天王台 1-1-1）

T E L 029-853-2040 F A X 029-853-2014 メール kohositu@un.tsukuba.ac.jp

【参考図】

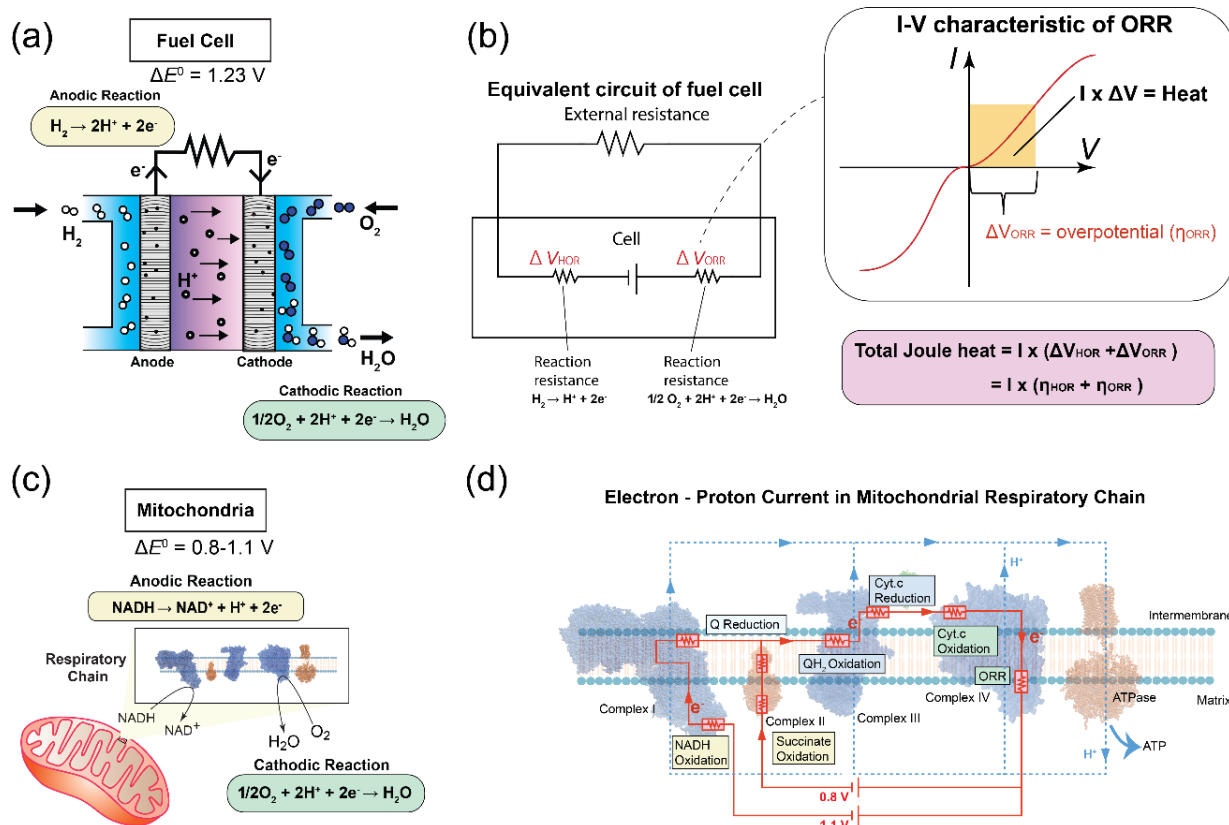


図 1. ミトコンドリア呼吸鎖の過電圧による熱産生モデル。

水素燃料電池と同様に、ミトコンドリア呼吸鎖でも電子移動を駆動する際に「過電圧」が生じ、そのエネルギー損失が熱として放出される。本研究では、呼吸鎖複合体を電気回路としてモデル化し、熱産生機構を解析した。(a) (b) 燃料電池における過電圧と発熱の模式図。陽極での反応 (Anodic Reaction) では水素が分解されてプロトンと電子が発生し、陰極での反応 (Cathodic Reaction) では酸素とプロトンと電子から水が生成される。これを酸素還元反応と呼ぶ。燃料電池の酸素還元反応では、発熱 (Total Joule heat) は出力電流 (I) と過電圧 (ΔV) との積で算出できる。(c) (d) ミトコンドリア呼吸鎖を電気化学回路として表した模式図。複合体 I (Complex I) では NADH の、複合体 II (Complex II) ではコハク酸 (Succinate) の (Oxidation) がそれぞれ起きている。複合体 I を陽極、複合体 II を陰極に見立てて呼吸鎖を電気化学回路として捉えることで、発熱を定量化できた。

【用語解説】

- *1 プロトンリーク (Proton leakage) … ミトコンドリアで ATP を合成するためには、内膜を隔てたプロトンの濃度勾配 (膜電位) を利用するが、ATP 合成酵素を通らずにプロトンが膜を通り抜けてしまう現象のこと。これまでこれが主な発熱の原因と考えられてきた。
- *2 電子伝達頻度 (ETF: Electron Transfer Frequency) … 本研究で新たに導入された指標で、触媒の単一活性サイトにおいて 1 秒間に移動する電子の数を示す。従来の不均一系触媒分野で使われるターンオーバー頻度 (TOF) を電気化学的な電子移動に特化させたもの。
- *3 過電圧 (Overpotential) … 電気化学反応において、熱力学的に必要な理論上の電位 (平衡電位) と、実際に反応を進行させるために必要な電位との差のこと。この余分なエネルギーは反応の推進力として使われ、最終的に熱 (ジュール熱) として放出される。

- *4 複合体 IV (シトクロム c オキシダーゼ) … ミトコンドリアの電子伝達系の最終段階を担う酵素複合体。酸素分子 (O_2) を受け取った電子とプロトンと反応させて水 (H_2O) に還元する反応 (酸素還元反応: ORR) を行う。
- *5 膜電位 … ミトコンドリアの膜を隔てた内側と外側で、プロトン (水素イオン) の濃度に差ができることによって生じる電氣的なエネルギーのこと。細胞はこれを利用して ATP を合成するが、本研究ではこの膜電位の低下が過電圧による発熱を強める働きを持つことが明らかになった
- *6 化学浸透仮説 … ミトコンドリアにおいてエネルギー (ATP) が合成される基本メカニズムのこと。電子伝達系がプロトン (水素イオン) を膜の外へ汲み出して濃度勾配 (膜電位) を作り出し、そのプロトンが再び膜の内側に戻ろうとする力を利用して ATP を合成する仕組み。
- *7 ターンオーバー頻度 (TOF) … 主に触媒化学の分野で、触媒の性能を評価するために用いられる指標。触媒の反応が起こる場所 (活性サイト) 1 か所あたり、1 秒間に何回の化学反応を処理できたか (何個の生成物を作れたか) という「反応のスピード」を示す。
- *8 Butler-Volmer 式 … 化学反応の「スピード」と、その反応を進めるために必要な「エネルギー (過電圧)」の関係を示す計算式。本研究では、細胞内の電子伝達のスピードから、各段階でどれくらいの過電圧が生じているか (=どれくらいの熱が発生しているか) を見積もるために用いられた。