

核 DNA にコードされた遺伝子の機能欠損が ミトコンドリア病の病態を悪化させる

ミトコンドリアは細胞の活動を支えるエネルギー分子 ATP の合成を担う重要な細胞小器官です。しかしながら、その機能や形態の異常が、血球細胞の分化に対してどのような影響を及ぼすのかは、よく分かっていませんでした。

本研究では、ミトコンドリアが独自に有するゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) の突然変異によってミトコンドリアの機能が低下したマウスと、ミトコンドリアの分裂を担う核 DNA 上の因子を血球系で特異的に欠損させたマウスとを掛け合わせ、「血球系でミトコンドリアの機能低下と分裂不全が同時に現れるマウス」を新たに樹立し、その症状が、ミトコンドリアの機能低下単独や分裂不全単独によって引き起こされるものとどのように異なっているかを検証しました。

その結果、どちらの異常も、それぞれ単独で貧血の原因になるものの、その病態の質が異なっていることが分かりました。また、分裂不全に機能低下が加わると、その病態が相加的に悪化することも明らかになりました。

本成果は、ミトコンドリアの機能と形態が、いずれも血球分化において重要な役割を担っていることを示唆しています。また、mtDNA の変異が原因となる全身性の疾患であるミトコンドリア病において、ATP 産生機能低下という一つの現象が多様な症状をもたらすメカニズムの解明にもつながると考えられます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

石川 香 助教

中田 和人 教授

研究の背景

ミトコンドリアは真核細胞に含まれる細胞小器官で、有機物を分解して生体エネルギー分子 ATP を合成する重要な役割を担っています。ミトコンドリアは細胞内で活発に動き、分裂や融合を繰り返すダイナミックな小器官で、近年、その形態や細胞内での局在（ミトコンドリア・ダイナミクス）も、細胞の機能を維持する上で重要な要素であることが分かってきました。

一方、ミトコンドリアが独自に有するゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA)^{注1)} の突然変異は、ATP の産生機能低下を招き、それによってミトコンドリア病^{注2)} と呼ばれる全身性の代謝疾患を引き起こします。ミトコンドリアの働きは、血球細胞^{注3)} にも重要な影響を及ぼしていると考えられています。しかしながら、ミトコンドリアに複数の異常がある場合に、血球系にどのような影響が現れるのかを同時に解析した事例は、これまでありませんでした。

また、ミトコンドリア病においては、mtDNA の変異はみな一様に ATP の産生機能低下を招くのに、結果として現れる病態が患者ごとに大きく異なり、多様になる仕組みは知られていませんでした。

そこで本研究チームは、ミトコンドリアの機能、形態、そして機能と形態の両方にそれぞれ異常があるモデルマウスを用いて、病態の比較解析を行いました。

研究内容と成果

本研究では、mtDNA の突然変異によりミトコンドリアの ATP 産生機能が低下しているマウス（mt 機能異常マウス）、核 DNA にコードされたミトコンドリアの分裂因子 Drp1 が血球系で機能しないマウス（mt 分裂不全マウス）、そして今回新たに mt 機能異常マウスと mt 分裂不全マウスを掛け合わせて得られた、機能と分裂の両方に異常があるマウス（mt 機能異常・分裂不全マウス）、の3種類について、血液や骨髄における病態を比較解析し、ミトコンドリアの機能と形態が血球分化にどのように関わっているのかを調べました。

その結果、mt 機能異常マウスも mt 分裂不全マウスのいずれも貧血を発症することが分かりました。それぞれの貧血を詳しく調べてみると、mt 機能異常マウスでは、Pearson 症候群^{注3)} という、ミトコンドリア病に特徴的な骨髄中の血球前駆細胞の空胞化という所見が認められました（参考図左側）。一方、mt 分裂不全マウスでは、白血球の構成比が大きく変動するという、mt 機能異常マウスでは見られなかった特徴が観察され、このマウスの貧血は mt 機能異常によるものとは質が異なるものであると考えられました（参考図右側）。ただ、どちらのマウスにおいても、骨髄中のマクロファージや脾臓などの臓器で顕著な鉄の沈着が認められ、鉄代謝の異常は両者に共通する所見であることも示されました（参考図中央）。

さらに、mt 機能異常・分裂不全マウスでは、mt 機能異常マウスで観察された病態がより重篤化しており、ミトコンドリアの分裂不全はミトコンドリアの機能異常による影響を相加的に悪化させることが確かめられました。この病態悪化により、鉄顆粒が細胞質中に残存した異常赤血球である担鉄赤血球の割合が顕著に増加することも明らかとなりました（参考図中央下部）。

これらのことは、ミトコンドリアの機能と形態が血球分化の過程でそれぞれ異なるプロセスにおいて重要な役割を果たしていることを示すと同時に、両者が協調して作用する過程もあることを示唆しています。

また、mt 機能異常・分裂不全マウスで病態が悪化したことは、mtDNA 異常により引き起こされるミトコンドリア病の病態が、核 DNA の遺伝子の機能に大きな影響を受けることを意味しており、ミトコンドリア病が、ATP の産生機能低下という一つの現象から多様な病態をもたらすメカニズムの解明につながる知見であると言えます。

今後の展開

Pearson 症候群は非常にまれな疾患ですが、mtDNA に変異を有する成体のモデルマウスにおいてその骨髄所見が再現されたのは、世界で初めてです。今回用いたマウスのさらに詳細な解析が、Pearson 症候群の発症メカニズムの解明や、治療法の模索につながると期待されます。

また、本研究により、ミトコンドリア病の多様な病態発症のメカニズムの一要素に、核 DNA の遺伝子産物との相互作用があることが示唆されました。ミトコンドリア病の病態が多様になるメカニズムは、これ以外にも複数あると考えられ、今後も、モデルマウスを用いた研究を通じて、それらを明らかにしていく予定です。

参考図

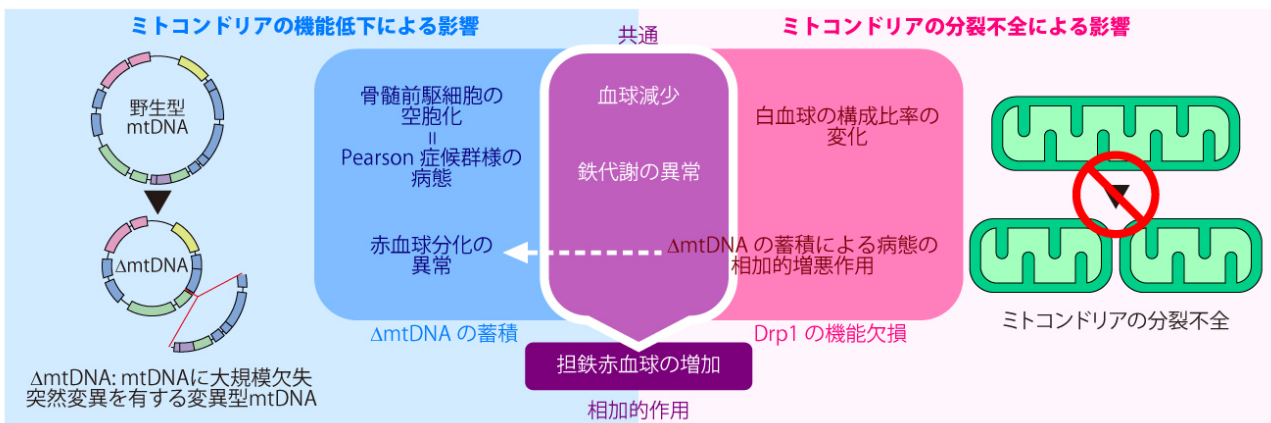


図 本研究の概要

mtDNA 異常によるミトコンドリアの機能低下が Pearson 症候群様の貧血を、核 DNA 異常によるミトコンドリアの分裂不全が白血球の構成比率変化を伴う貧血をそれぞれ引き起こし、両者が共存すると、ミトコンドリアの機能低下がもたらす病態が相加的に悪化することが分かった。

用語解説

注1) ミトコンドリア DNA (mtDNA)

細胞内のミトコンドリアは、細胞核に含まれる核 DNA の他に、独自の DNA を持っている。哺乳類では約 16,000 塩基対からなる環状二本鎖 DNA で、一つの細胞に数百～数千コピーの mtDNA が含まれる。

注2) ミトコンドリア病

細胞内のミトコンドリアの機能が低下することによって引き起こされる、全身性の代謝疾患。疫学的に、5,000 人に 1 人ほどの頻度で発症すると言われているが、症状が多様で正確な診断が難しく、潜在的にはもっと多くの患者がいる可能性もある。指定難病の一つで、現時点で根本的な治療法が存在しない。

注3) 血球細胞

血液に含まれる、赤血球や白血球などの細胞成分。骨髄で造血幹細胞から分化・成熟して血液に送り出される。血液 1 mm³ (1 mL) には、およそ 500 万個もの血球細胞が含まれる。

注4) Pearson 症候群

ミトコンドリア病の一つで、特に乳児期に発症し、骨髄の血球前駆細胞に空胞化を伴う重症の鉄芽球性貧血や腓外分泌不全を併発する症候群。

研究資金

本研究は、JST 創発的研究支援事業、新学術領域(配偶子インテグリティ)、科研費、AMED-CREST (ミトコンドリアの経年劣化による個体機能低下の分子基盤)、ドイツ連邦教育科学研究技術省 (MyPred) の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Pearson syndrome-like anemia induced by accumulation of mutant mtDNA and anemia with imbalanced white blood cell lineages induced by Drp1 deletion in a murine model.

(モデルマウスにおける突然変異型 mtDNA の蓄積による Pearson 症候群様の貧血と Drp1 欠損による白血球の構成比変化を伴う貧血)

【著者名】 Kaori Ishikawa^{1,2*} †, Yo Honma^{2*}, Ayami Yoshimi³, Shun Katada², Takaya Ishihara^{4,5}, Naotada Ishihara^{4,5}, Kazuto Nakada^{1,2} †

1) 筑波大学生命環境系、2) 筑波大学大学院生命環境科学研究科、3) フライブルグ大学医学部、4) 大阪大学理学研究科、5) 久留米大学分子生命科学研究科
*; Contributed equally to this work. †; Corresponding authors.

【掲載誌】 Pharmacological Research

【掲載日】 2022 年 10 月 10 日

【DOI】 10.1016/j.phrs.2022.106467

問合わせ先

【研究に関すること】

石川 香 (いしかわ かおり)

筑波大学生命環境系 助教

URL: https://www.biol.tsukuba.ac.jp/nakada_ishikawa/index.html

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp