

ミトコンドリア DNA への突然変異の蓄積は老化の原因にはならない

従来、加齢に伴いミトコンドリア DNA に蓄積された突然変異が、エネルギー産生機能（ミトコンドリア呼吸機能）を低下させ老化を促すとされてきましたが、早期老化モデルマウスと同程度の突然変異を野生型マウスに蓄積させてもミトコンドリア呼吸機能は低下せず、通説の再検証の必要性が示されました。

我々のゲノムは「細胞核に存在するゲノム（核 DNA）」と「ミトコンドリアに存在するゲノム（ミトコンドリア DNA：mtDNA）」に大別されます。ミトコンドリアは酸化的リン酸化反応（ミトコンドリア呼吸）により生命活動に必須なエネルギーを産生する細胞小器官であり、mtDNA にはこのミトコンドリア呼吸に必要な遺伝子群がコードされています。先行研究により、加齢に伴う mtDNA への多様な突然変異の蓄積がミトコンドリア呼吸機能の低下を誘導し、それが老化の原因になるとする仮説「老化ミトコンドリア原因説」が広く受け入れられています。しかし、ミトコンドリア呼吸機能の低下が、mtDNA に蓄積した多様な突然変異に起因するか否かは立証されていませんでした。

本研究では、野生型のマウスに早期老化モデルマウスと同程度の mtDNA 突然変異を蓄積させても、ミトコンドリア呼吸機能は低下しないことを明らかにしました。

このことは、ミトコンドリア呼吸機能の低下は mtDNA に蓄積する突然変異に起因しないことを示唆すると同時に、「老化ミトコンドリア原因説」を改めて検証していく必要性を提唱しています。今後さらに、mtDNA に蓄積した多様な突然変異が早期老化症状を誘導するメカニズムを追求し、老化とミトコンドリア機能異常の関わりについて理解を深めます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

中田 和人 教授

玉城 大敬 生物学学位プログラム博士後期課程 3 年

研究の背景

ミトコンドリアは、ミトコンドリア呼吸^{注1)}により生命活動に必要な大部分のエネルギーを産生する細胞小器官であり、独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA)^{注2)}を細胞あたり数百から数千コピー有しています。この mtDNA にはエネルギー産生に必須な遺伝子の一部がコードされています。マウスやヒトの老化個体では、mtDNA への多様な突然変異^{注3)}の蓄積とミトコンドリア呼吸機能の低下が観察されることから、これが加齢に伴いミトコンドリア呼吸機能低下を誘導し、老化の原因になるとする仮説「老化ミトコンドリア原因説」が提唱されてきました。その根拠となっているのは、細胞核に存在するゲノム (核 DNA) にコードされている mtDNA の複製因子である DNA polymerase γ (Polg)^{注4)}の校正機能 (mtDNA の複製時に誤って挿入された塩基を正しい塩基に置換する) のみをホモで欠損させたマウス (Polg^{mut/mut} マウス: 早期老化モデルマウス)^{注5)}では、mtDNA に多様な突然変異が蓄積し、ミトコンドリア呼吸機能低下および早期老化症状が誘導されるという報告です。この早期老化モデルマウスの登場により、「老化ミトコンドリア原因説」は老化の一因を説明する仮説として広く受け入れられるようになりました。

しかし、Polg^{mut/mut} マウスで観察されるミトコンドリア呼吸機能低下が、実際に mtDNA に蓄積する多様な突然変異に起因するのかどうかについては、明確に証明されてはいませんでした。そこで今回、Polg^{mut/mut} マウスと同程度の mtDNA 突然変異を蓄積させた野生型マウス (Polg^{+/+} マウス) を作出し、そのミトコンドリア呼吸機能が低下するか否かを検証しました。

研究内容と成果

本研究では、mtDNA が母親から仔へと遺伝する (母性遺伝) という遺伝様式に着目し、マウスにおける mtDNA 突然変異の蓄積頻度の変動を試みました。Polg マウス系統は、Polg の校正機能をヘテロで欠損したマウス (Polg^{+/mut} マウス)^{注6)} 同士の交配により、系統維持を行います。Polg^{+/mut} マウスでは、野生型の Polg と校正機能を欠損した Polg の両方からそれぞれのタンパク質が発現するため、雌の卵に少しずつ mtDNA に多様な突然変異が蓄積すると考えられます。そして、mtDNA は母親から仔へと遺伝するため、Polg^{+/mut} マウス同士の交配によって生まれたマウスは、母親の卵で生じた mtDNA 突然変異を引き継ぐことになります。つまり、Polg^{+/mut} マウス同士の交配により系統を維持し続けると、世代を重ねるごとに、卵を介して mtDNA に多様な突然変異が蓄積することが想定されます。そこで、マウス系統の世代が 1 世代目 (G1) および 10 世代以上 (G $\geq$ 10) の野生型 Polg をそれぞれ有する Polg^{+/+} マウス、Polg^{+/mut} マウス、Polg^{mut/mut} マウスを用いて、mtDNA の配列解析とミトコンドリア呼吸機能の評価を行いました (参考図)。

その結果、G $\geq$ 10 の Polg マウス群は G1 の Polg マウス群よりも mtDNA 突然変異が蓄積しており、G $\geq$ 10 の Polg^{+/+} マウスは G1 の Polg^{mut/mut} マウスと同程度の mtDNA 突然変異の蓄積頻度を示すことが分かりました。従って、これまでの通説通り、Polg^{mut/mut} マウスにおけるミトコンドリア呼吸機能の低下が mtDNA に蓄積する多様な突然変異に起因するのであれば、G $\geq$ 10 の Polg^{+/+} マウスもミトコンドリア呼吸機能が低下するはずですが、G1 の Polg^{mut/mut} マウスは重度にミトコンドリア呼吸機能が低下していたにもかかわらず、G $\geq$ 10 の Polg^{+/+} マウスのミトコンドリア呼吸機能は正常であることが明らかになりました。

これらの結果は、Polg^{mut/mut} マウスのミトコンドリア呼吸機能の低下は、mtDNA 突然変異の蓄積に起因しないことを示唆しています。すなわち、「老化ミトコンドリア原因説」の根幹である「加齢に伴う mtDNA への多様な突然変異の蓄積が、老化の一因であるミトコンドリア呼吸機能の低下を誘導する」という老化のメカニズムに対し、再考の必要性を提唱するものです。

今後の展開

本研究により、 $\text{Polg}^{\text{mut/mut}}$ マウスで観察されるミトコンドリア呼吸機能低下や早期老化症状は、mtDNA に蓄積する多様な突然変異に起因しないことが示されました。今後は、このマウスの詳細な解析を通じて、ミトコンドリア呼吸機能の低下や早期老化症状が誘導される真のメカニズムを追求することで、老化という生命現象のしくみの理解を深めていきます。

参考図

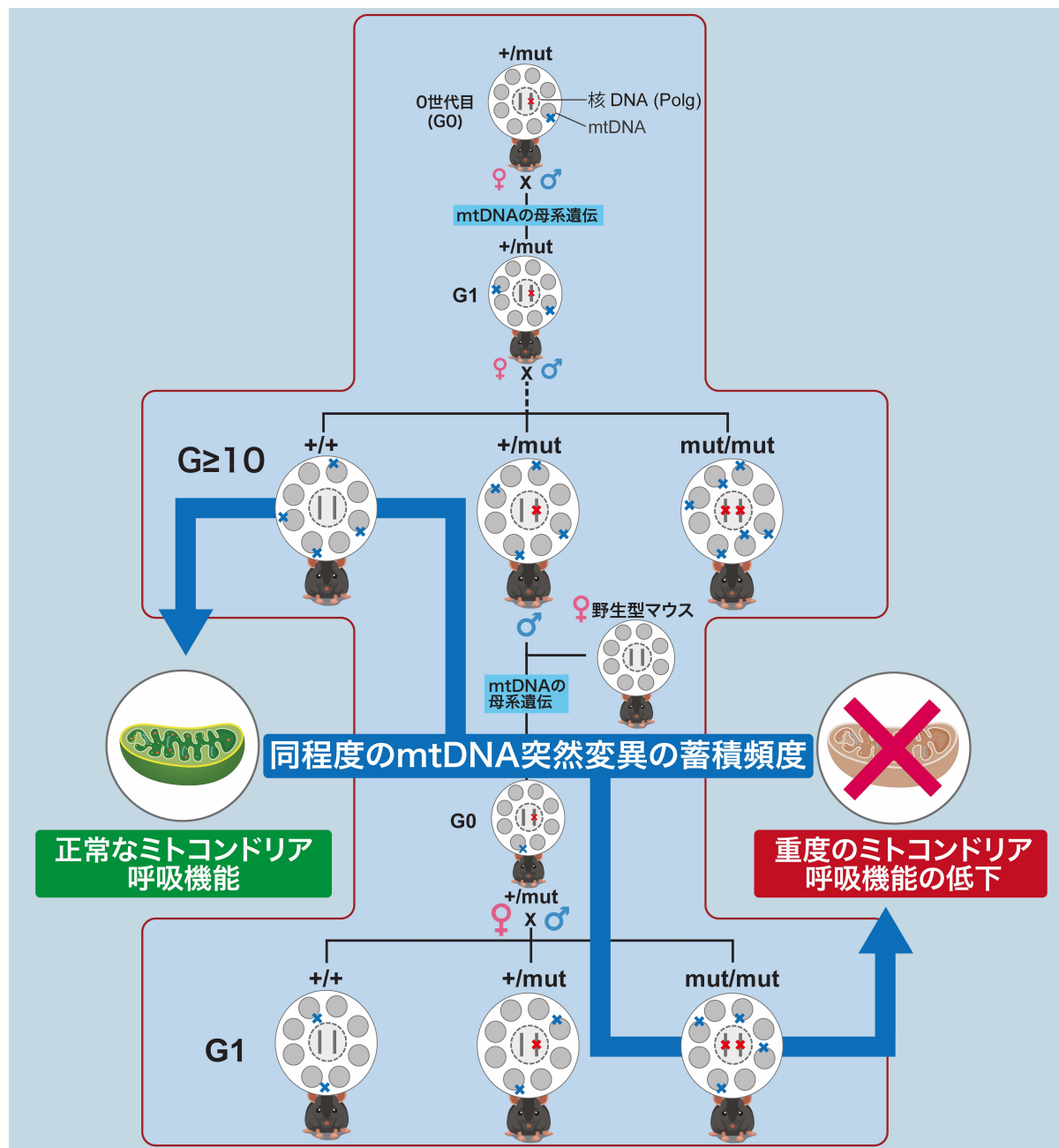


図 本研究の概略図

Polg のマウス系統は、世代 (Generation: G) が重なるのに伴い、母性遺伝により mtDNA に多様な突然変異が蓄積する。そのため、世代を 10 以上重ねた ($G \geq 10$) の $\text{Polg}^{+/+}$ マウス (野生型) と世代が 1 世代目 ($G1$) の $\text{Polg}^{\text{mut/mut}}$ マウス (早期老化モデル) は同程度の mtDNA 突然変異の蓄積頻度を示した。しかし、 $G \geq 10$ の $\text{Polg}^{+/+}$ マウスのミトコンドリア呼吸機能は正常である一方、 $G1$ の $\text{Polg}^{\text{mut/mut}}$ マウスのミトコンドリア呼吸機能は重度に低下した。つまり、突然変異が mtDNA に蓄積するだけでは、ミトコンドリア

アの呼吸機能の低下は引き起こされず、Polg^{mut/mut} マウスで観察されるミトコンドリア呼吸機能低下には、他のメカニズムが関与している可能性が示唆された。

用語解説

注1) ミトコンドリア呼吸

真核細胞が酸素を消費して1分子のグルコースから大量のATP(アデノシン三リン酸)を産生すること。この過程は、細胞質での解糖系、ならびに、ミトコンドリアでのクエン酸回路と酸化リン酸化反応(電子伝達系)の3つの反応から構成され、特に、酸化リン酸化反応では酸素を消費することからミトコンドリア呼吸と呼ばれる。

注2) 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とは別に、独自のDNA(mtDNA)を有している。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3) 突然変異

DNAを構成する塩基であるグアニン(G)、アデニン(A)、チミン(T)、シトシン(C)のうち1つの塩基が別の塩基に置き換わってしまうことや、ある塩基が挿入もしくは欠失してしまうこと。

注4) DNA polymerase γ (Polg)

核DNAにコードされているmtDNAの複製を行うタンパク質(POLG)をコードする遺伝子。POLGはmtDNAの複製をする他、複製の際に誤って挿入された塩基を正しい塩基に置換する校正機能を有する。

注5) Polg^{mut/mut} マウス

哺乳類の核DNA(染色体)は母方と父方に由来するため、ほぼ全ての遺伝子は2コピー存在している。Polg^{mut/mut} マウスとは、核DNAにコードされている2コピーのPolg遺伝子の両方の校正機能を欠損させたマウスのことで、これにより、複製の際に誤った塩基が挿入されてもそれを修正することができなくなり、通常のマウスよりもmtDNAに多様な突然変異が蓄積しやすくなっている。

注6) Polg^{+/mut} マウス

核DNAにコードされている2コピーのPolg遺伝子のうち、片方の遺伝子の校正機能を欠損させたマウスのこと。Polg^{mut/mut} マウスは雌雄ともに繁殖効率が極めて低い(不妊に近い)ため、Polgマウスの系統は通常、Polg^{+/mut} マウスの雌雄を掛け合わせることによって維持される。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構が助成する革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)(研究費番号:JP22gm1110006)および日本学術振興会が助成する科学研究費基盤B(研究費番号:22H02536, 23K23801)、科学研究費基盤C(研究費番号:JP21441138, JP24008885)、科学技術振興機構(JST)が助成するJST創発的研究支援事業(研究費番号:JPMJFR204M)、JST次世代研究者挑戦的プログラム(研究費番号:JPMJS2124)の支援により実施されました。

掲載論文

【題名】 Mitochondrial Respiratory Dysfunction Is Not Correlated With Mitochondrial Genotype In Premature Aging Mice
(早期老化マウスにおけるミトコンドリア呼吸機能不全はミトコンドリアの遺伝子型とは相関しない)

【著者名】 玉城大敬¹, 石川香², 佐渡友光¹, 小笠原絵美³, 中田和人²

1) 筑波大学大学院 理工情報生命学術院 生命地球科学研究群 生物学学位プログラム

2) 筑波大学 生命環境系

3) 大阪大学 理学研究科

【掲載誌】 Aging Cell

【掲載日】 2025 年 5 月 2 日

【DOI】 10.1111/ACEL.70085

問合わせ先

【研究に関すること】

中田 和人（なかだ かずと）

筑波大学 生命環境系 教授

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

【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