

ミトコンドリア DNA 分子集団の制御に関する基礎研究

玉城 孝（筑波大学生物学類） 指導教員：中田 和人（筑波大学生命環境系）

【背景・目的】

細胞小器官の一つであるミトコンドリアには核 DNA とは異なる独自の DNA であるミトコンドリア DNA (mtDNA) が存在している。哺乳類の細胞では、核 DNA は 2 コピー内在されているのに対し、mtDNA は数百から数千コピーほど内在されている。この細胞に内在されている数百から数千コピーの mtDNA には、加齢などにより突然変異が起こり、変異型 mtDNA 分子種が生じることが知られている。このような変異型 mtDNA 分子種は、当初はミトコンドリア機能異常を伴うミトコンドリア病の患者集団から検出されたが、近年では、糖尿病、がん、神経変性疾患の患者、さらには、老化個体からも検出されることが相次いで報告されている。このようなことから現在、変異型 mtDNA 分子種による多様な病態発症機構が注目されている。

細胞や組織に野生型 mtDNA 分子種と変異型 mtDNA 分子種が共存した状態をヘテロプラスミーといい、ヘテロプラスミーの状態（野生型 mtDNA 分子種と変異型 mtDNA 分子種の含有割合）は細胞や組織間で異なり、また、経時的にも変動することが知られている。哺乳類の mtDNA にはミトコンドリア呼吸（酸化リン酸化による ATP 産生）にのみ関与する 37 種の遺伝子群がコードされているため、mtDNA に生じた突然変異の病原性はミトコンドリア呼吸異常による ATP 産生低下として表現される。しかし mtDNA は細胞あたり数百から数千コピーされるため、mtDNA に生じた突然変異の病原性はヘテロプラスミーの状態によって制御される。例えば、野生型 mtDNA の割合が変異型 mtDNA より優位な場合、細胞は正常な表現型を呈する。一方、変異型 mtDNA の割合が 70-80%を超えると、急激にミトコンドリア呼吸の低下が誘導されることが知られている。

このため、細胞に含まれる野生型と変異型の mtDNA 分子種の割合（ヘテロプラスミーの状態）を変動させることができれば、変異型 mtDNA の病原性の抑制や誘導を自在に制御できる可能性がある。そこで本研究では、細胞や組織においての特定の mtDNA 分子種を増加させたり、減少させることに挑戦する。この挑戦を通して、変異型 mtDNA 分子種の蓄積によって発症する多様な病態の軽減や抑制を目指す。

【方法】 【結果・考察】 【今後の展望】

詳細は発表会にて報告する。