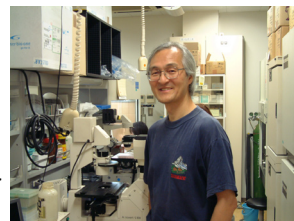


林 純一 (Jun-Ichi Hayashi) 生物科学系 教授

Tel: 029-853-6650
 Fax: 029-853-6614
 E-mail: jih45@sakura.cc.tsukuba.ac.jp
 URL: http://www.geocities.jp/ji_hayashi_lab/

研究室: 生物農林学系棟 F602
 実験室: 生物農林学系棟 F613
 訪問についての注意等: 事前連絡



生物学類担当授業科目

発生学概論、発生学 I、総合科目「遺伝子がつくる文明」

研究領域 分子細胞遺伝学

研究テーマ

哺乳類ミトコンドリア DNA の突然変異とその発現様式の分子細胞遺伝学

研究概要

ミトコンドリアは酸化的リン酸化によって ATP を合成する細胞内小器官で、独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) を内在している。哺乳類の mtDNA には酸化的リン酸化に必要な呼吸鎖酵素群の一部のサブユニットと mtDNA の翻訳に必要な tRNAs や rRNAs がコードされているため、もし、mtDNA に病原性の突然変異が蓄積したなら、ATP の欠乏を伴う重大な問題が生じることが予想できる。しかし、具体的に細胞や個体がどのような影響を受けるのかという根元的な研究は進んでいないのが現状である。そこで、ヒトやマウスなど哺乳類の mtDNA に病原性突然変異が蓄積した場合、発生分化・老化・病態を中心に重大な影響を受ける生命現象を解析し、哺乳類の全生活環において mtDNA が果たす役割の総合的な理解を目標とした以下のような研究を展開している。

- 1) ミトコンドリア連携説の提案と立証～ミトコンドリア間相互作用は呼吸機能低下を抑制できる (1) !
- 2) 哺乳類 mtDNA の組み替え機構の解明～哺乳類は組み替えによって新たな mtDNA 分子をつくりだせるのか?
- 3) 哺乳類 mtDNA の完全母性遺伝の生物学～どのようにして父親由来の mtDNA は排除されるのか?
- 4) 酸化ストレスによるミトコンドリア DNA の損傷とミトコンドリアの呼吸機能～運動はわれわれの健康に良いのか、悪いのか?
- 5) ミトコンドリアと老化～老化に伴うミトコンドリア機能低下の原因遺伝子の探索

最近、我々はヒト培養細胞の個々のミトコンドリアはそれぞれの遺伝子産物の交換を通して、突然変異によって失われた呼吸機能を補完し合えること (ミトコンドリア間相互作用) を証明した (2)。実際の実験では、tRNA^{Ile} 遺伝子突然変異 4269mtDNA のみを持つため呼吸欠損になった細胞と、tRNA^{Leu} 遺伝子突然変異 3243mtDNA のみを持つため呼吸欠損になった細胞を融合させ、異なった突然変異型 mtDNAs を持つミトコンドリアを単一細胞質に共存させると、失われていた呼吸機能が回復したのである。即ち、互いのミトコンドリアには突然変異によって機能を失った tRNA^{Ile} と tRNA^{Leu} が存在しているが、共存後、正常な tRNA^{Ile} と tRNA^{Leu} が双方のミトコンドリアから供給されたため、ミトコンドリア内の翻訳系が回復し、結果として呼吸機能が回復したと考えられる。この実験系によって、細胞内の個々のミトコンドリアは遺伝子産物の交換を行えること、さらに、この物質交換によって突然変異によって失われていた機能を相

補し合えることが明らかとなったのである。また、突然変異型 mtDNA を導入したマウス (mito-mice) (3) を用いて、マウス個体内にもミトコンドリア間相互作用が存在することを証明できたのである (4)。

これらの結果をもとに、我々は「ミトコンドリア連携説」という、従来の『老化ミトコンドリア原因説』と真向から対立する仮説を提唱している (1, 5, 6)。これまではミトコンドリア内の酸化的ストレスによって mtDNA にダメージが蓄積し、呼吸活性が低下することで電子の漏れが生じ、更なる酸化的ストレスの増大につながるという悪循環により老化にともなう呼吸欠損の原因になると考えられてきたが、今回の我々の仮説は、ミトコンドリア間相互作用によりこの悪循環が遮断されるという極めて新しい概念の提案なのである。

参考文献

- 1) 林純一: 「ミトコンドリア・ミステリー」、講談社、Blue Backs、2002。
- 2) Tomoko Ono, Kotoyo Isobe, Kazuto Nakada, Jun-Ichi Hayashi: Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of DNA products in fused mitochondria. *Nature Genetics*, 28: 272-275 (2001).
- 3) Kimiko Inoue, Kazuto Nakada, Atsuo Ogura, Kotoyo Isobe, Yu-ichi Goto, Ikuya Nonaka, and Jun-Ichi Hayashi: Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nature Genetics*, 26: 176-181 (2000).
- 4) Kazuto Nakada, Kimiko Inoue, Tomoko Ono, Kotoyo Isobe, Atsuo Ogura, Yu-ichi Goto, Ikuya Nonaka, Jun-Ichi Hayashi: Inter-mitochondrial complementation: mitochondria-specific system preventing mice from expression of disease phenotypes by mutant mtDNA. *Nature Medicine*, 7: 934-939 (2001).
- 5) Kazuto Nakada, Kimiko Inoue, and Jun-Ichi Hayashi: Interaction theory of mammalian mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 288: 743-746 (2001).
- 6) Jun-Ichi Hayashi, Kazuto Nakada, and Tomoko Ono: Reply to 'Inter-mitochondrial complementation of mtDNA mutations and nuclear context'. *Nature Genetics*, 30: 361 (2002).

