

中田 和人 (Kazuto Nakada) 生命環境科学研究科情報生物科学専攻 助教授

Tel: 029-853-6694
 Fax: 029-853-6614
 E-mail: knakada@sakura.cc.tsukuba.ac.jp
 URL: http://www.geocities.jp/ji_hayashi_lab/

研究室: 生物農林学系棟 B821
 実験室: 生物農林学系棟 F613
 訪問についての注意等:
 事前連絡が望ましい。



生物学類担当授業科目 基礎生物学実験、発生学実験

研究領域 細胞生物学

研究テーマ

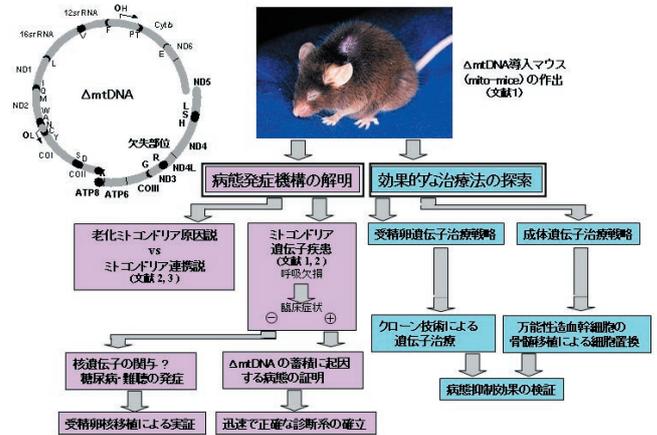
突然変異型ミトコンドリア DNA に起因する病態モデルマウスの作製と治療法の探索

研究概要

近年、特定の突然変異型ミトコンドリア DNA (mtDNA) の蓄積がミトコンドリア病と総称される全身性の複合疾患の原因となり、さらに、同様の突然変異型 mtDNA がわれわれに最も身近な生活習慣病である糖尿病の患者、パーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患の患者からも検出されている。このように mtDNA の突然変異が関与すると思われる病気は多岐に渡っているが、その効果的な治療法はもとより、詳細な病態発症機構すら明らかになっていない。その原因は、二重の生体膜に完全に覆われたミトコンドリアマトリックス内に存在する mtDNA に人為的な突然変異を導入できないため、有効なモデルマウスを作製できないという技術的な制約にあった。

しかし、ごく最近、我々はマウス培養細胞内に体細胞突然変異によって生じた大規模欠失突然変異型 mtDNA (Δ mtDNA、図参照) を、細胞質移植法を用いてミトコンドリアごとマウス受精卵に導入することで、病原性突然変異である Δ mtDNA を含有するマウス (mito-mice) の作製に成功した (1)。mito-mice の解析から、 Δ mtDNA の蓄積によるミトコンドリア呼吸機能の低下と多様な病態発症 (高乳酸血症、低体重、心伝導障害、腎不全など) の因果関係を直接的に立証することができた (1, 2)。さらに、 Δ mtDNA が大量に蓄積しない限り、細胞内の全てのミトコンドリアの呼吸機能は正常に保たれ、逆に、 Δ mtDNA が大量に蓄積した細胞では、全てのミトコンドリアが呼吸欠損状態になってしまうというミトコンドリア間相互作用の存在も証明することができた (2)。

そして現在、我々は Δ mtDNA を導入したマウスを用いて、病原性突然変異型 mtDNA の組織蓄積に起因した多様な病態の発症機構の解明と有効な出生前・発症後の治療法の開発を目指し、以下に示すような研究を行っている (図参照)。



- 1) 突然変異型 mtDNA 導入マウス (mito-mice) の病態解析～突然変異型 mtDNA の蓄積は多様な病態の原因となるのか?
- 2) 核移植による核 DNA 変異と mtDNA 変異を持つ新たな病態モデルマウスの作出～多様な病態の発症は、核-ミトコンドリアゲノム間の病原性変異によって調節されているのか?
- 3) クローン技術を用いたミトコンドリア病の遺伝子治療法の確立～受精卵の核移植で病態発症しない個体を作り出せるか?
- 4) 万能性幹細胞を用いた細胞移植治療～発症個体の病態は骨髄細胞の移植によって緩和できるか?

参考文献

- 1) Kimiko Inoue, Kazuto Nakada, Atsuo Ogura, Kotoyo Isobe, Yu-ichi Goto, Ikuya Nonaka, Jun-ichi Hayashi: Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nature Genetics*, 26: 176-181 (2000).
- 2) 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).
- 3) 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).