

代謝ストレスによるマウス多型突然変異型 mtDNA の病原性誘導

三井 祥宏 (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/医学医療系)

背景

ミトコンドリアは我々の細胞に存在する細胞小器官であり、細胞が必要とするエネルギーの大部分を産生している。ミトコンドリアには、核ゲノムとは異なる独自のゲノム (ミトコンドリア DNA : mtDNA) が存在し、エネルギー産生に必須な 13 種の構造遺伝子とそれを翻訳するのに必要な 22 種の tRNA、2 種の mRNA をコードしている。このため、mtDNA に何らかの突然変異が生じると、エネルギー産生が不全となり、結果的に多様な病態を引き起こすことが知られている。事実、特定の病原性突然変異 (エネルギー産生不全を引き起こす突然変異) を有する mtDNA の蓄積は、ミトコンドリア病をはじめ、糖尿病、神経変性疾患、がん、老化などの原因になるといわれている。

一方、野生型 mtDNA には、病原性を発揮しない、すなわち、ミトコンドリアのエネルギー産生不全を誘導しない多型突然変異が生じており、これらによって複数のハプロタイプに分類することができる。興味深いことに、特定の mtDNA のハプロタイプをもつヒトの集団が糖尿病や不妊症の発症と強く関連することが報告されている。現状、このようなヒトの mtDNA のハプロタイプ間に生じている多型突然変異がどのように病態を誘導するのかは分かっていない。

このような状況の中、所属研究室のモデルマウスを用いた基礎研究において、糖尿病環境が病原性欠失型 mtDNA の病原性をさらに増悪させることが分かった。この結果をうけ、本研究では、糖尿病という生体内ストレス環境によって多型突然変異型 mtDNA が病原性を発揮するのか、否かを検証した。

実験方法・結果

野生型マウス (B6 核/B6mtDNA) に対し、多型マウス (B6 核/多型 mtDNA) を作製した。つぎに、野生型マウスと多型マウスモデルに高脂肪食を与え、糖尿病を誘導した。この両者のミトコンドリア機能を比較解析するとともに、野生型マウスと多型マウスに通常食を与えた群との比較解析も行った。

本発表では、高脂肪食を与えた多型マウスの組織におけるミトコンドリア呼吸活性に関する結果について提示する予定である。