

## 老化モデルマウスのミトコンドリア DNA 多型が造腫瘍性に与える影響

櫻澤 遼太 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 林 純一 (筑波大学 生命環境系)

### 背景・目的

ミトコンドリアは酸化的リン酸化によって生体エネルギーである ATP の産生を行う細胞小器官であり、内膜・外膜の二重膜から構成されている。ミトコンドリアは、核 DNA とは独立した環状二本鎖 DNA (mtDNA) を一細胞あたり数百~数千コピー有している。

mtDNA には、呼吸酵素複合体を構成する 13 種のタンパク質、及びその翻訳に必要な 2 種の rRNA と 22 種の tRNA がコードされており、これらの遺伝子に突然変異が生じると、呼吸機能を担うタンパク質に異常が生じ、呼吸機能低下や活性酸素種 (ROS) の過剰産生の原因となることが判明している。

呼吸機能低下を惹起する mtDNA の突然変異(病原性突然変異)は、ミトコンドリア病などの多様な病態を引き起こすことが報告されている。一方、呼吸機能低下を惹起しない mtDNA の突然変異(多型突然変異)の生理的意義は、不明な点が多く、更なる検証が必要とされている。

呼吸酵素複合体は核 DNA 由来のタンパク質と mtDNA 由来のタンパク質から構成されている。したがって、mtDNA の突然変異の影響を純粋に検証する為には、核 DNA の影響を排除する必要がある。

所属研究室は、mtDNA を消失させた細胞 ( $\rho^0$ 細胞)と脱核操作を行った細胞質体を融合することにより、核を統一して、mtDNA のみを置換した細胞 (サイブリッド)を作成する技術を確立することにより、前述の問題を解決している。

所属研究室の先行研究では、がん細胞の核に、同種異系統のマウスの mtDNA を導入したサイブリッドを作成し、造腫瘍性を検証している。その結果、mtDNA の多型突然変異は腫瘍表現型を変化させることが明らかとなっている。

本研究では、早期老化モデルマウスに着目し、その mtDNA の多型突然変異が造腫瘍性に与える影響と、詳細なメカニズムの解明を目的として、検証を行った。

### 方法・結果

#### 1) サイブリッドの作製および造腫瘍性の確認

がん細胞の核に、早期老化モデルマウスの mtDNA を導入したサイブリッドを作成し、性質評価を行った。その結果、早期老化モデルマウスの mtDNA を導入したサイブリッドは ROS を過剰産生していた。加えて、野生型マウスにサイブリッドを打ち込むことにより、腫瘍表現型を検証したところ、早期老化モデルマウスの mtDNA を導入したサイブリッドは造腫瘍性が失われていることが判明した。

#### 2) 免疫機能の関与の検証

早期老化モデルマウスの mtDNA を導入したサイブリッドが、造腫瘍性を失っている原因として、宿主である野生型マウスの免疫機能によって排除されている可能性が考えられた。そこで、免

疫機能を欠損させたマウスを用いて検証を行った結果、自然免疫が造腫瘍性の消失に関与していることが明らかとなった。

#### 3) 詳細なメカニズムの解明

腫瘍形成が抑制されるメカニズムを明らかにするため、自然免疫応答の因子である、NK 細胞と樹状細胞の関与を検証した。その結果、早期老化モデルマウスの mtDNA を導入したサイブリッドに対して NK 細胞は細胞傷害性を示し、樹状細胞はサイトカインを過剰に産生したことから、これらの細胞が関与していることが明らかとなった。

### 考察・展望

所属研究室の先行研究において ROS を過剰産生するがん細胞の転移能が高いことが報告されていたが、今回の研究で ROS を過剰産生していても mtDNA の多型突然変異によっては、腫瘍形成が抑制されることが明らかとなった。

本研究では自然免疫系による認識のメカニズムについて完全に解明できていないため、今後更なる検証を行ってきたい。