

モデルマウスを用いた核-ミトコンドリア間相互作用に関する研究

永田 悠真 (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>

ミトコンドリアは、生命活動に必要なエネルギーである ATP を産生する細胞小器官であり、内膜と外膜の二重の生体膜によって構成されている。この内膜の内側 (マトリクス) には独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) が細胞あたり数百~数千コピー含まれている。哺乳類の mtDNA にはミトコンドリア呼吸機能に関与する 13 種の呼吸酵素複合体遺伝子とそれらを翻訳するために必要な 22 種の tRNA と 2 種の rRNA がコードされている。このため、例えば、どの遺伝子に病原性突然変異が生じたとしてもミトコンドリア呼吸機能異常という表現型に帰結され、それらを原因とする病型もミトコンドリア呼吸機能異常の症度には依存するものの、比較的単一であろうと予想されてきた。しかし、近年、mtDNA の病原性突然変異が、全身性のミトコンドリア呼吸不全を伴うミトコンドリア病だけでなく、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、我々に最も身近な生活習慣病である糖尿病、さらには老化個体やがん組織からも散見されることをうけ、変異型 mtDNA 分子種によるエネルギー代謝の破綻が多種多様な疾患群の原因となり、広く注目を集めるようになった。

先行研究において、同一の変異型 mtDNA 分子種を含有する患者集団であっても、各組織に含有される変異型 mtDNA 分子種の蓄積は患者間でそれぞれ異なっており、患者ごとに病態の発症時期、症度、さらには病型も異なっていることが報告されている。前述のように、mtDNA にはミトコンドリア呼吸機能に関わる遺伝子群しかコードされていないため、組織間における変異型 mtDNA の蓄積傾向の差異や多様な病態表現型の誘導は、変異型 mtDNA と核ゲノムの遺伝的な背景との相互作用によって制御されていると予想できる。しかしながら、変異型 mtDNA 分子種と多様な病態との因果関係を説明できる分子機構は十分に理解されていないのが現状である。

このような状況の中、所属研究室では病原性欠失突然変異型 mtDNA (Δ mtDNA) と野生型 mtDNA を含有するミトコンドリア遺伝子疾患モデルマウス (mito-mice Δ) の作製に成功している。また、mito-mice Δ は、細胞や組織に Δ mtDNA が優位に蓄積した時のみ、ミトコンドリア呼吸機能異常と病態表現型が誘導されることが明らかとなっている。興味深いことに、mito-mice Δ の臓器間において Δ mtDNA の蓄積傾向が異なっていることが見出されている。例えば、腎臓や心臓では加齢による Δ mtDNA の蓄積が速いため、腎不全や心伝導障害が誘導される。一方、肝臓や膵臓では Δ mtDNA の蓄積が遅いため、生涯を通して顕著な病態表現型は誘導されない。ごく最近、mito-mice Δ の核ゲノム背景を糖尿病モデルマウスである db/db に置換すると、 Δ mtDNA の病原性が増強されることが分かった。そこで本研究では、この糖尿病 db/db 核背景を有する mito-mice Δ を活用して、核-ミトコンドリアゲノムの相互作用による多様な病態表現型を誘導する分子基盤を解明することを目的とした。

<方法>

哺乳類の mtDNA は母性遺伝することを利用し、核ゲノムのレプチン受容体遺伝子に突然変異を有する 2 型糖尿病モデルマウス (db/db マウス) の雄と mito-mice Δ の雌を交配させ、db/db の核背景で Δ mtDNA を含む db/db-mt Δ マウスを作製した。この db/db-mt Δ マウスと野生型の核背景 (B6) で Δ mtDNA を含むマウス (mito-mice Δ : wt/wt-mt Δ) から臓器を摘出し、各臓器のミトコンドリアの呼吸機能や Δ mtDNA の蓄積傾向の比較解析を行った。

<結果>

wt/wt-mt Δ マウスの肝臓や膵臓では Δ mtDNA の優位な蓄積は観られないにもかかわらず、db/db-mt Δ マウスの肝臓や膵臓では Δ mtDNA の優位な蓄積が起こっていることを見出した。

詳細な結果については発表会にて報告予定である。