

病原性ミトコンドリア DNA の蓄積が褐色脂肪組織の交感神経調節に与える影響

根岸 華月 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 石川 香 (筑波大学 生命環境系)

【背景・目的】

ミトコンドリアは細胞小器官の1つであり、呼吸酵素複合体 I ~ V を介した酸化的リン酸化反応によって ATP 産生を行っている。ミトコンドリアは独自の DNA であるミトコンドリア DNA (mtDNA) を有し、細胞あたり数百~数千コピー存在している。哺乳類の mtDNA には、呼吸酵素複合体の構造遺伝子、これらの翻訳に必要な tRNA 遺伝子と rRNA 遺伝子がコードされている。所属研究室では、このミトコンドリアの機能が低下したモデルマウス Mito-mice Δ の樹立に成功している。Mito-mice Δ のミトコンドリアには野生型 mtDNA のほかに大規模欠失突然変異型 mtDNA (Δ mtDNA) が含まれており、各組織・各細胞で Δ mtDNA が 70~80% 以上蓄積すると ATP 産生不全が誘導され、腎不全や低体重といったミトコンドリア病を発症する。

この Mito-mice Δ では褐色脂肪組織 (BAT) にも異常が現れる。BAT はミトコンドリアを豊富に含む組織であり、UCP1 タンパク質を用いて熱産生を行い生物の体温調節に重要な役割を果たす。所属研究室の先行研究から、Mito-mice Δ における BAT では Δ mtDNA の蓄積に伴いダイナミックで可塑的な変化が誘導されていることが明らかとなった。例えば、Mito-mice Δ では Δ mtDNA が 50% 程度蓄積すると、野生型マウスと比較して UCP1 の発現が低下し BAT が白色化するが、さらに 70% 以上蓄積すると、UCP1 の発現が再び上昇し白色化した BAT が再褐色化するのである。このように、 Δ mtDNA が 70% 以上蓄積し再褐色化した BAT は、組織学的には野生型 BAT に似ているが、熱産生能など生化学的な部分で異常が見られ、体温が低下している。このような Mito-mice Δ の Δ mtDNA 蓄積に伴う BAT の変化は非常に興味深い、その機構の解明には至っていない。

BAT の機能制御システムは「内因性制御」と「外因性制御」に大別できる。内因性制御は、熱産生などの BAT 特異的な遺伝子の発現調節を指し、BAT の恒常性維持の根幹を担う。一方、外因性制御は、寒冷刺激や食餌などを指し、これらは BAT をほぼ独占的に神経支配している交感神経によって UCP1 の発現制御や BAT の機能調節が行われている。BAT を外科的あるいは化学的に脱神経すると BAT の過形成や白色化が起こることが分かっており、交感神経系は脂肪細胞の褐色状態の維持に重要な要素であると言える。

本研究では、Mito-mice Δ の BAT のプロテオーム解析結果をもとに、Mito-mice Δ で観察される Δ mtDNA 蓄積に伴う BAT の可塑的な変化に関連する因子を探索し、特に交感神経系の調節との関連について解析した。

【材料】

- 野生型マウスから抽出した BAT ($\Delta 0$)
- Mito-mice Δ BAT; Δ mtDNA 含有率 50% 前後 (Δ low)
- Mito-mice Δ BAT; Δ mtDNA 含有率 70% 以上 (Δ high)

【方法】

- プロテオーム解析

各マウス群から抽出した BAT で発現しているタンパク質の種類や量の変化を調べるために、プロテオーム解析を行った。その後、解析結果から各マウス群の BAT で発現しているタンパク質にどのような特徴があるかを調べた。

- チロシンヒドロキシラーゼの免疫組織化学染色

各マウス群から抽出した BAT からパラフィン切片を作製し、ノルアドレナリン線維を同定するためのマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) を一次抗体として免疫組織化学染色を行った。

【結果・考察】

- プロテオーム解析

BAT 特異的に発現する代表的なタンパク質群について、 $\Delta 0$ 、 Δ low、 Δ high の BAT では発現量に有意差は観察されなかった。この結果から、先行研究で報告された Mito-mice Δ でみられる BAT の白色化・再褐色化といった可塑的な変化には、既知の内因性制御とは別の機構が関与している可能性が示唆された。

- チロシンヒドロキシラーゼの免疫組織化学染色

Mito-mice Δ の BAT は、 Δ mtDNA の蓄積に伴い TH 密度が変化する傾向がみられた。この結果から、先行研究で報告された BAT の可塑的な形態変化や生理的な変動には、交感神経系が関与している可能性が示唆された。

詳細の結果については発表会にて報告する予定である。

【展望】

本研究から、Mito-mice Δ の Δ mtDNA 蓄積に伴う BAT の変化と交感神経系には関連があることが分かった。今後は化学的除神経等で交感神経系を減少させた Mito-mice Δ の体温や BAT の観察を行い、Mito-mice Δ の BAT と交感神経系の因果関係を実験的に立証したいと考えている。また、Mito-mice Δ の Δ mtDNA 蓄積に伴う BAT の変化と交感神経系の関係性を明らかにすることで、ミトコンドリア機能異常による臓器連関と病態制御に関するにもたらす影響について理解を深めていきたい。