

平成 22 年 10 月 12 日  
筑 波 大 学

## ミトコンドリア DNA に突然変異を持つ細胞は 自然免疫系により排除されることを発見

発表者 筑波大学大学院 生命環境科学研究科 教授 林 純一

---

このたび、筑波大学大学院・生命環境科学研究科の研究グループ（研究代表者：林 純一）は国立国際医療研究センターの反町典子室長たちとの共同研究により、ミトコンドリア DNA（以下、mtDNA）を別個体由来のもので置き換えた細胞を移植した場合、宿主の自然免疫系がこの細胞を特異的に認識し排除することを明らかにしました。

ミトコンドリアは、細胞内のエネルギー工場として知られる細胞小器官で、酸素呼吸によって生命活動に必要なエネルギーとなる ATP を合成する役割を担っています。また、ミトコンドリアには細胞の核にあるゲノム（遺伝情報）とは別に、mtDNA と呼ばれる独自のゲノムが存在しており、mtDNA に存在する遺伝子はすべて酸素呼吸による ATP 合成に関与しています。このため、mtDNA に呼吸活性を低下させる病原性突然変異が生じると ATP 合成量が減少し、ミトコンドリア病やさまざまな老化関連疾患を発症する事が明らかになっています。

今回、マウスの細胞の mtDNA を、呼吸活性に影響を与えない多型突然変異をもつ他個体の mtDNA で置換えた場合、この細胞は宿主の自然免疫系によって選択的に認識され排除される可能性があることを突き止めました。これは以下の 2 点でこれまでの常識を覆す発見です。

（1）ミトコンドリアの新しい生理機能を明らかにした点：mtDNA とその遺伝子産物はミトコンドリア内に局在するだけでなく、その一部が細胞表面にも局在し、この細胞表面への局在はその細胞が「自己か非自己か」を自然免疫系が認識する際に重要である。

（2）自然免疫系の新しい生理機能を明らかにした点：自然免疫系は本来、がん細胞や外から侵入してくる細菌等をおおまかに認識して迅速に排除する役割を果たしていますが、今回自然免疫系が mtDNA に生じた多型突然変異というわずかな違いも認識しその細胞のみを選択的に排除できるという能力を持つ。

これらの発見の意義は、ミトコンドリアや自然免疫系の新たな生理機能を突き止めた点に加え、今後 iPS 細胞を用いた再生臓器の移植医療において、mtDNA に存在する突然変異は呼吸活性を全く低下させない多型突然変異といえども排除しなければならない必要性を示しています。

なお、これらの研究成果は 10 月 11 日付で米国科学誌ジャーナル オブ エクスペリメンタル メディシンの電子板に掲載されました。

---

## <研究の背景>

ミトコンドリア中の mtDNA に存在する遺伝子はすべて酸素呼吸によって生命活動のエネルギーとして利用できる ATP を合成する役割を担っています (図 1、2)。そして mtDNA に呼吸活性を低下させる突然変異 (病原性突然変異) が生じると ATP 合成量が減少し、ミトコンドリア病やさまざまな老化関連疾患を発症する事が明らかになっています。これに対し、呼吸活性に影響を与えない突然変異 (多型突然変異) が mtDNA に生じた場合、それが生命活動に与える影響についてはまったく研究されていません。

近年、iPS 細胞を用いて臓器再生をする研究が精力的に進められています。これは iPS 細胞の核 DNA が iPS 細胞提供者と同等であるため拒絶反応が起こらないという前提に立っていますが、iPS 細胞の mtDNA についてはあまり注目されていません。もし iPS 細胞提供者自身の老化に伴い多型突然変異が mtDNA に蓄積していた場合、それが iPS 細胞提供者の免疫系に認識され再生臓器に対する拒絶反応が起こる可能性は否定できません (図 3)。

本研究では、呼吸活性を低下させない mtDNA の多型突然変異が細胞増殖に与える影響や免疫系に認識される可能性の有無を明確にするため、以下の実験を行いました。

## <研究内容>

まず、核 DNA の影響を完全に排除するため、細胞の核 DNA を B6 系統のマウスに固定し、この細胞の mtDNA だけを NZB 系統マウス由来の mtDNA に置換えた細胞 (B6mtNZB 細胞) と、コントロール群として同じ B6 系統のマウス由来の mtDNA で置き換えた細胞 (B6mtB6 細胞) をそれぞれ作製しました (図 4)。次に、これらの細胞を用いて、NZB マウスの mtDNA による置換の影響が呼吸活性や細胞増殖能、さらには免疫系による認識に現れるかどうかを調べました。

その結果、コントロール群として作製した B6mtB6 細胞 (核 DNA も mtDNA も同じ B6 系統由来) に比べて、B6mtNZB 細胞ではその呼吸活性は正常であったにもかかわらず、B6 系統のマウスの背部皮下にこの細胞を打ち込んだ場合、増殖が完全に抑制されました。そこで B6 マウスの免疫系による選択的増殖抑制の可能性を確かめるため、獲得免疫系と自然免疫系がそれぞれ破壊されたマウスにこれらの細胞を打ち込んだところ、B6mtNZB 細胞が増殖できたのは自然免疫系が破壊されたマウスだけでした (図 4)。

以上の実験結果から、mtDNA のみ NZB 系統マウス由来のものに置換えた B6mtNZB 細胞は、B6 マウスに導入すると B6 マウスの自然免疫系によって認識され、その細胞の増殖が特異的に抑制されることが明らかになりました。

## <研究のポイント>

今回の発見は、以下の 2 点でこれまでの常識を覆すものです (図 5)。

(1) 従来は mtDNA とその遺伝子産物はミトコンドリア内に局在し、その役割は酸素呼吸による ATP 合成のみであると考えられてきましたが、今回その一部が細胞表面にも局在すること、そしてこの細胞表面への局在は、その細胞が「自己か非自己か」を自然免疫系が認識する際に重要であることを明らかにした点。

(2) 自然免疫系は本来、がん細胞や外から侵入してくるウイルスや細菌等をおおまかに認識して迅速に排除する役割を果たしていますが、今回自分自身の細胞内の mtDNA に生じた多型突然変異というわずかな違いも認識し、その細胞のみを選択的に排除できる能力も持っていることを明らかにした点。

#### <今後の展望>

今回の発見の意義は、ミトコンドリアや自然免疫系の新たな生理機能を突き止めた点だけに限らず、移植免疫の分野にも貴重な情報を提供しました。たとえば、今後 iPS 細胞を用いて臓器再生をする場合でも、iPS 細胞の提供者の老化によって蓄積した mtDNA 突然変異の中には、自分自身に生じた突然変異といえども iPS 細胞の提供者自身の自然免疫系に認識されるものがあり (図 3)、このため臓器移植に際して mtDNA 突然変異が原因となる拒絶反応がないことをあらかじめ確かめる必要があります。

図1 核DNAとミトコンドリアDNA

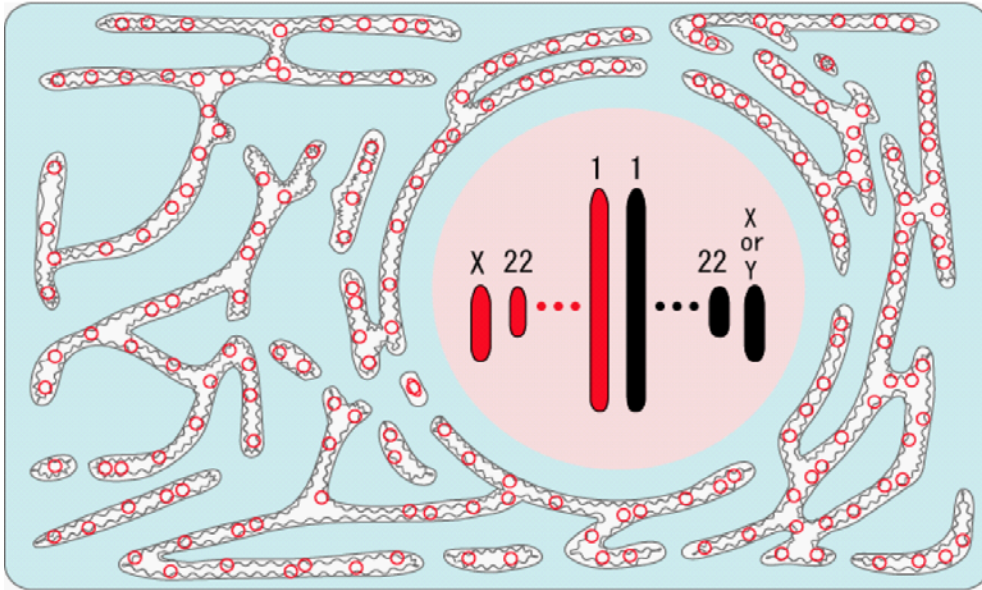


図2 核DNAとmtDNAの遺伝子発現によるミトコンドリアATP合成

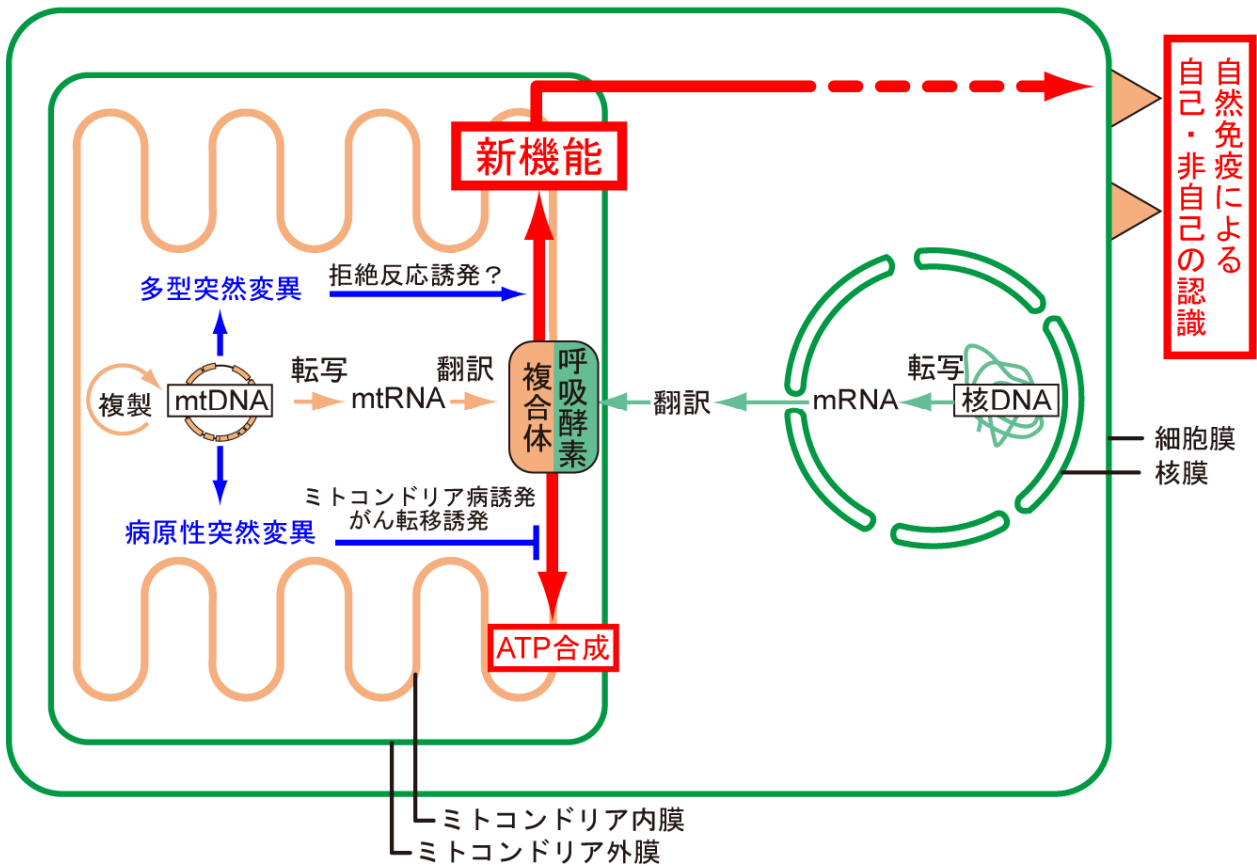


図3 iPS細胞を用いた臓器再生の注意点

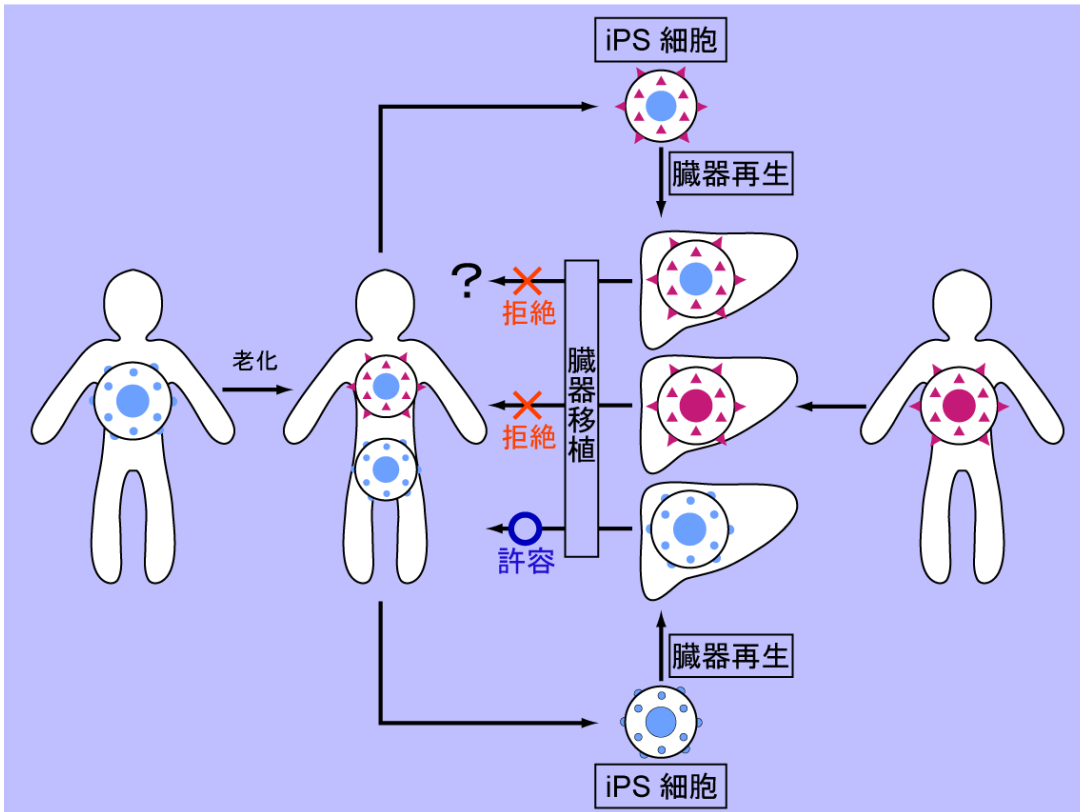
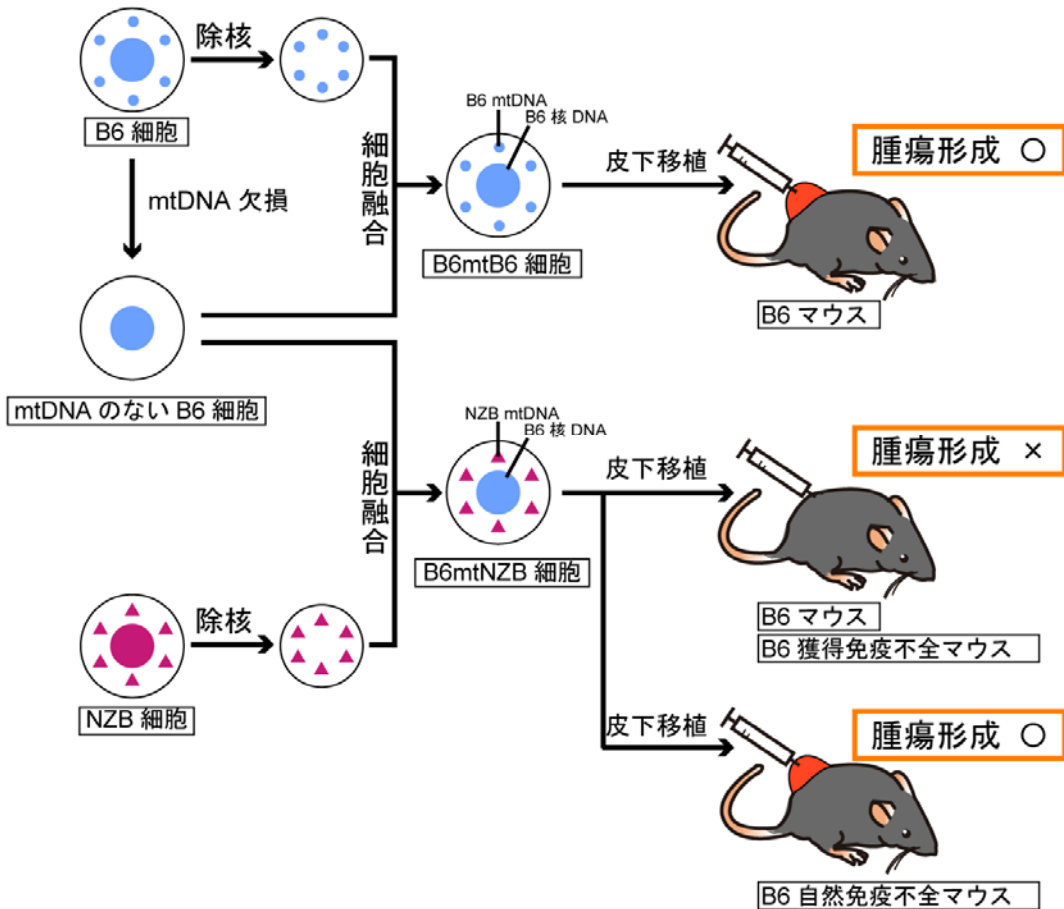


図4 別系統マウスの mtDNA 導入細胞は自然免疫系により選択的に排除される



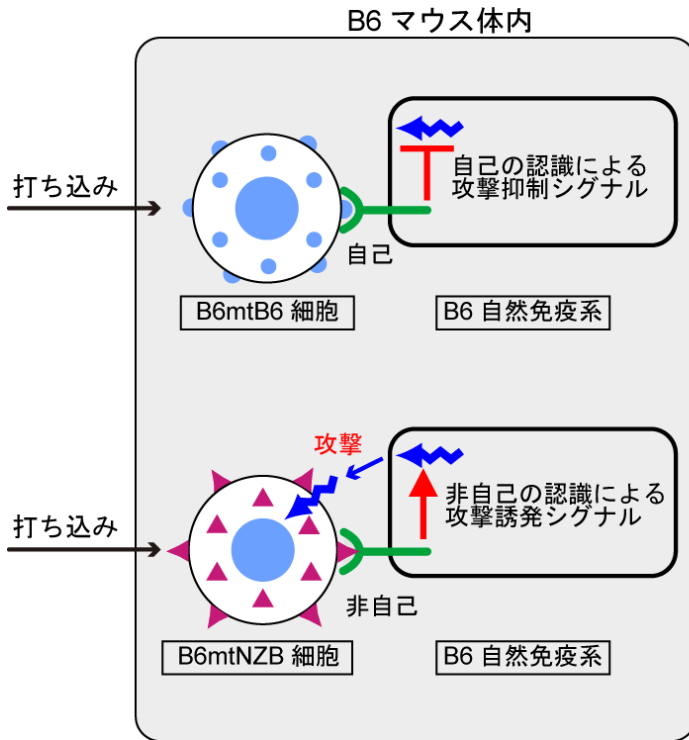


図5 新発見の要点

自然免疫系が mtDNA の多型突然変異を認識し、その細胞を排除する

- B6 核 DNA
- B6mtDNA 又はその遺伝産物
- ▲ NZBmtDNA 又はその遺伝産物