

ミトコンドリア DNA 突然変異がリンパ腫や糖尿病の原因となることを発見

発表者 筑波大学 生命環境系 教授 林 純一

研究のポイント

- ・ミトコンドリアは生命活動に利用できるエネルギーを細胞内で作り出す重要な場所（細胞小器官）であり、細胞核の DNA とは別に、独自のミトコンドリア DNA (mtDNA) をもっている。
- ・この mtDNA にエネルギー産生効率を低下させる病原性突然変異が生じると生命活動がどのような影響を受けるかという点についてマウスを用いて調べた。
- ・その結果、
 - (1) 老化は促進されないが、活性酸素 (ROS) を過剰産生する特殊な病原性突然変異だけが糖尿病とリンパ腫などの老化関連疾患を誘発することを突き止めた。
 - (2) さらにそれらの発症は抗酸化剤により阻止できることも発見した。

<概要>

筑波大学・生命環境系の林純一教授の研究グループは、千葉県がんセンターなどとの共同研究により、「**活性酸素**（以下、ROS）を発生させる**ミトコンドリア DNA**（以下、mtDNA）の突然変異を導入したマウスでは糖尿病とリンパ腫が高頻度に発症すること」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、食物から得た栄養分と呼吸で取り入れた酸素を用いた酸素呼吸により、あらゆる生命活動のエネルギー源となる 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遺伝情報（核 DNA）とは別に、mtDNA と呼ばれる独自の遺伝情報が存在しており、酸素呼吸を低下させる突然変異（病原性突然変異）が mtDNA に生じると、エネルギー欠乏により生命活動は重篤な影響を受け、ミトコンドリア病¹⁾を発症することが知られています。さらに、これらの突然変異の蓄積は老化や老化関連疾患の原因にもなると推察されてきましたが、この点についての直接的な証拠はこれまで提供されていませんでした。

今回はミトコンドリアでの酸素呼吸を低下させる病原性突然変異をもつ mtDNA 2 種類を個別に導入したマウスを作製し、そのマウスが実際に老化や老化関連疾患を発症するかどうかを調べました。その 2 種類とは、1 つが酸素呼吸活性低下に加え ROS を発生させる病原性突然変異、もう 1 つは酸素呼吸活性低下だけを誘発する病原性突然変異です。これらのマウスで発育経過を観察したところ、いずれのマウスも老化は促進されませんでした。ROS を発生させる病原性突然変異を導入したマウスでのみ、老化関連疾患である糖尿病とリンパ腫を発症することが確認されました。さらに抗酸化剤を投与すると ROS の発生と病態発症がともに抑制されることから、mtDNA の病原性突然変異が原因で発症するこれらの疾患に対しては抗酸化剤の投与が有効な予防治療戦略として期待できることも証明できました。

本研究結果は米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」の電子版（2012年6月11日付け）に掲載されました。

¹⁾ ミトコンドリア病：ミトコンドリアのエネルギー産生能低下により、エネルギー需要の多い脳や筋肉を中心に脳卒中、知能障害、筋力低下、高乳酸血症などを発症する疾患の総称。

<研究の背景>

mtDNA に病原性突然変異が生じると、ミトコンドリアの酸素呼吸活性が低下し、十分な ATP 合成ができなくなり（図 1）、ミトコンドリア病という特殊な疾患の原因になることが明らかになっています。さらにすべての人間が関係する老化や老化関連疾患（例えばがん化や糖尿病等）と mtDNA の病原性突然変異との関わりも指摘されてきましたが、そのことを直接証明する実験結果はこれまで全くありませんでした。

私たちは 4 年前に以下の 2 点を明らかにしました。すなわち、

（1）病原性突然変異が酸素呼吸活性の低下に加え ROS の過剰産生を誘発する場合（病原性突然変異 A の場合）は、がん化は誘発しないが、がん細胞に高転移性を誘発する。しかもこの高転移性は抗酸化剤処理により抑制できる（図 2）。

（2）一方、酸素呼吸活性低下を誘発するのみで ROS の過剰産生を誘発しない mtDNA の病原性突然変異（病原性突然変異 B）の場合は、がん化も高転移性も誘発しない（図 2）。

この研究成果は、Science 誌に掲載され、マスコミでも報道されました（参考資料）。

今回の研究では、がん細胞を高転移性にする原因となった病原性突然変異 A をもつ mtDNA をマウスの受精卵に移植した場合、そのマウスはどのような病態を発症するのかという問題に焦点を当てました。私たちは 2 年前、高転移を誘発する病原性突然変異 A をもつ mtDNA を正常な ES 細胞へ移植することを試み、最終的にこの病原性突然変異 A をもつ mtDNA を導入したマウスの作製に成功しました（図 A、B）。しかしこのマウスは、若年時（3 ヶ月齢）で顕著な疾患を発症することはありませんでした。

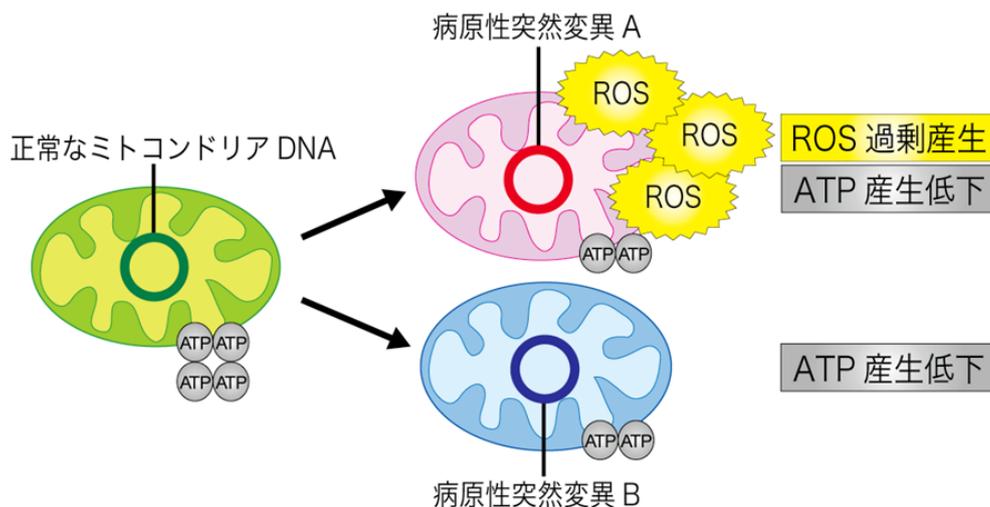


図 1. ミトコンドリア DNA の 2 種類の病原性突然変異（A、B）
病原性突然変異（呼吸活性低下と ATP 合成低下を誘発する）
病原性突然変異 A は ROS を出す
病原性突然変異 B は ROS を出さない

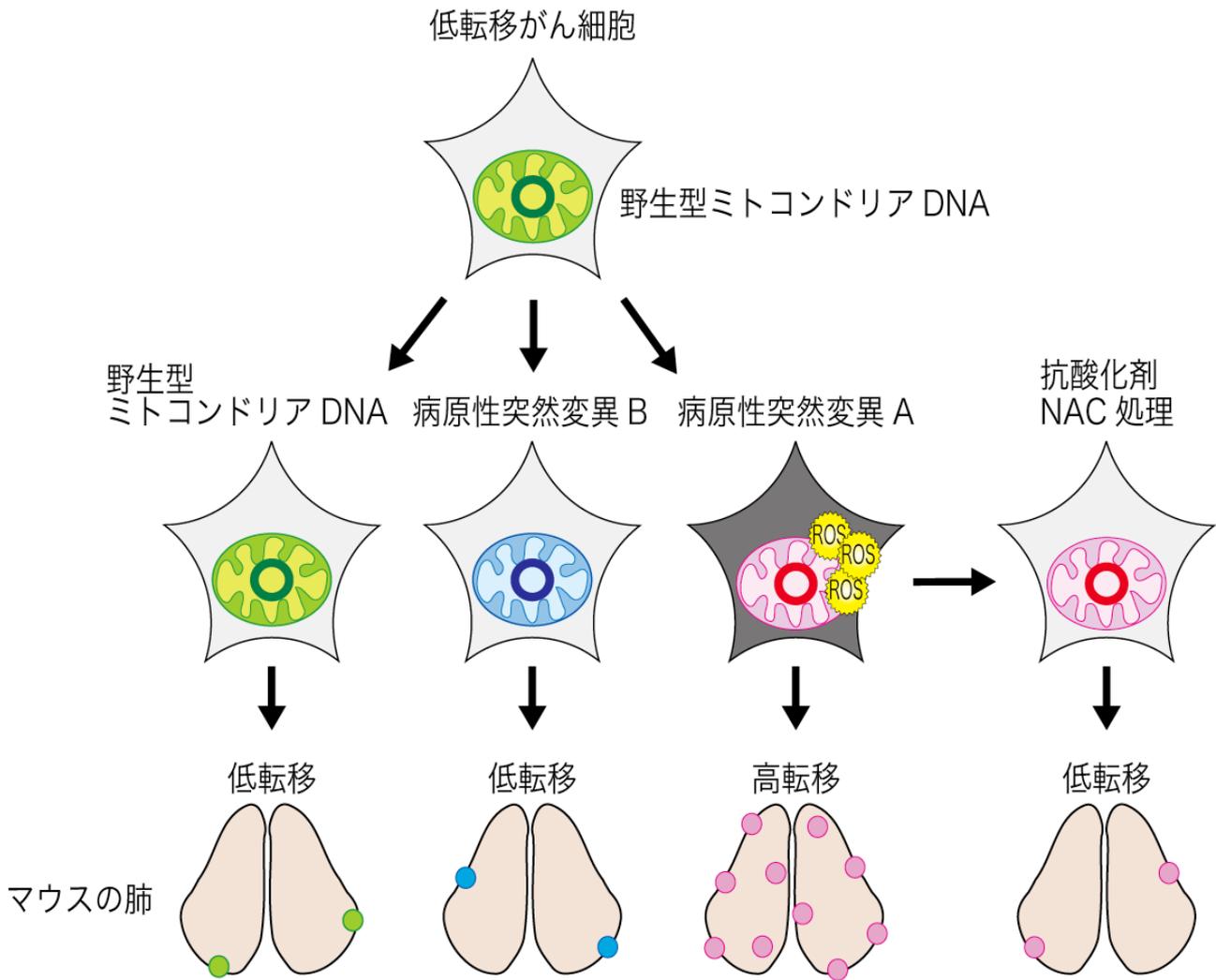


図 2. ROS を出す病原性突然変異 A はがん転移を誘発する (Science, 2008)

<研究の内容>

本研究ではこの病原性突然変異 A をもつ mtDNA を導入したマウスと、病原性突然変異 B をもつ mtDNA を導入したマウス、および突然変異を導入していない正常マウスの3種類それぞれのマウスの寿命と病態発症の有無を調べました。その結果、どのマウスも寿命は2年半程度で差がありませんでしたが、病原性突然変異 A をもつ mtDNA を導入したマウスのみで糖尿病の発症を認めました。また、死んだマウスを解剖したところ、病原性突然変異 A をもつ mtDNA を導入したマウスだけに、リンパ腫が高頻度で発症していたことも明らかになりました(図3)。さらにこれらの病態は抗酸化剤を投与することで発症が抑制されることもわかりました(図3、図4)。

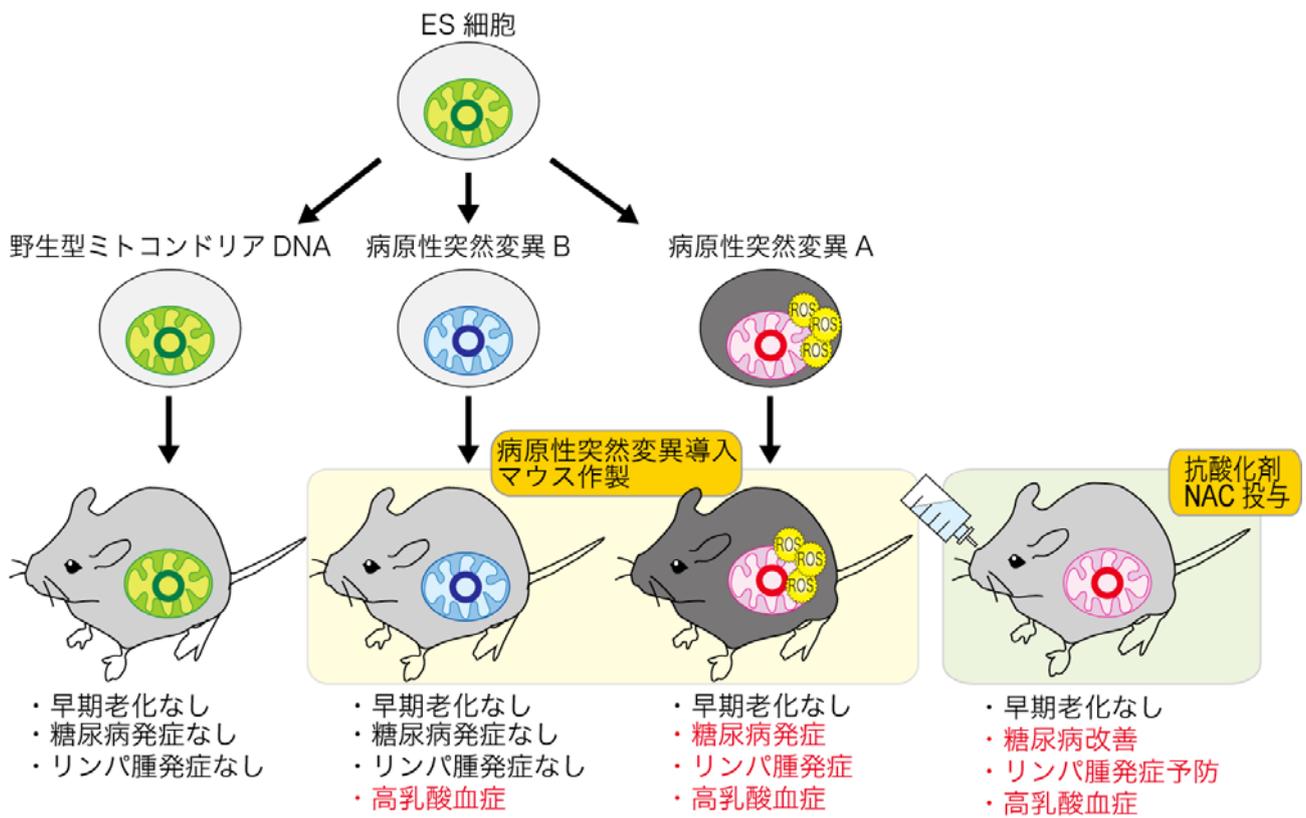


図 3. ROS を出す病原性突然変異 A を導入したマウスだけが糖尿病とリンパ腫を発症する

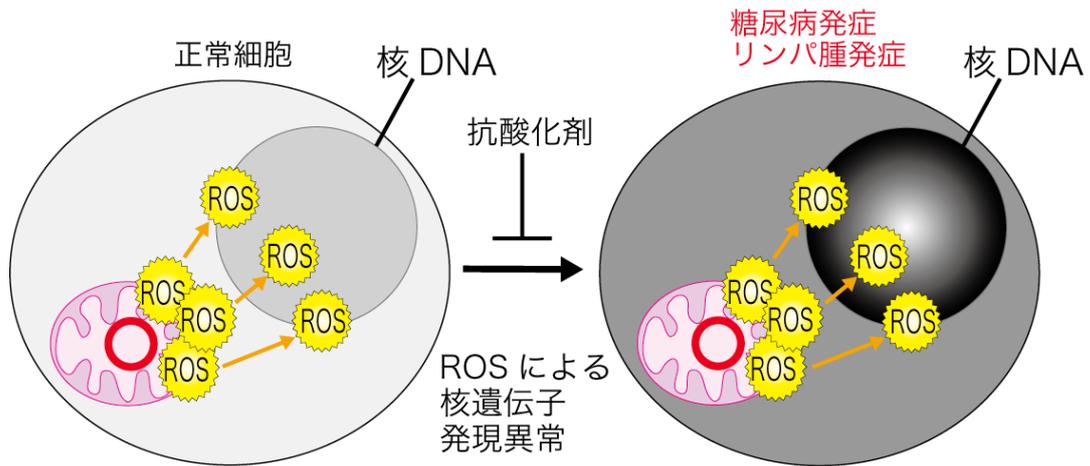


図 4. 糖尿病とリンパ腫発症の仕組み

<研究の意義・今後の展望>

- (1) 今回用いた病原性突然変異 (A と B) は、いずれも酸素呼吸活性を低下させるにもかかわらず老化の促進はしませんでした。しかし、ROS を発生させる病原性突然変異 A については、糖尿病やリンパ腫を誘発することを直接証明しました。
- (2) これらの病態発症は抗酸化剤投与によって抑制されるため、類似したヒトの症例にも抗酸化剤投与が有効な予防治療法として活用できることが期待されます。

<論文名>

"Specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and lymphoma development" (マウスのミトコンドリア DNA の特殊な突然変異は糖尿病とリンパ腫を誘発する)

<発表者>

林 純一 (ハヤシ ジュンイチ)
筑波大学 生命環境系 教授

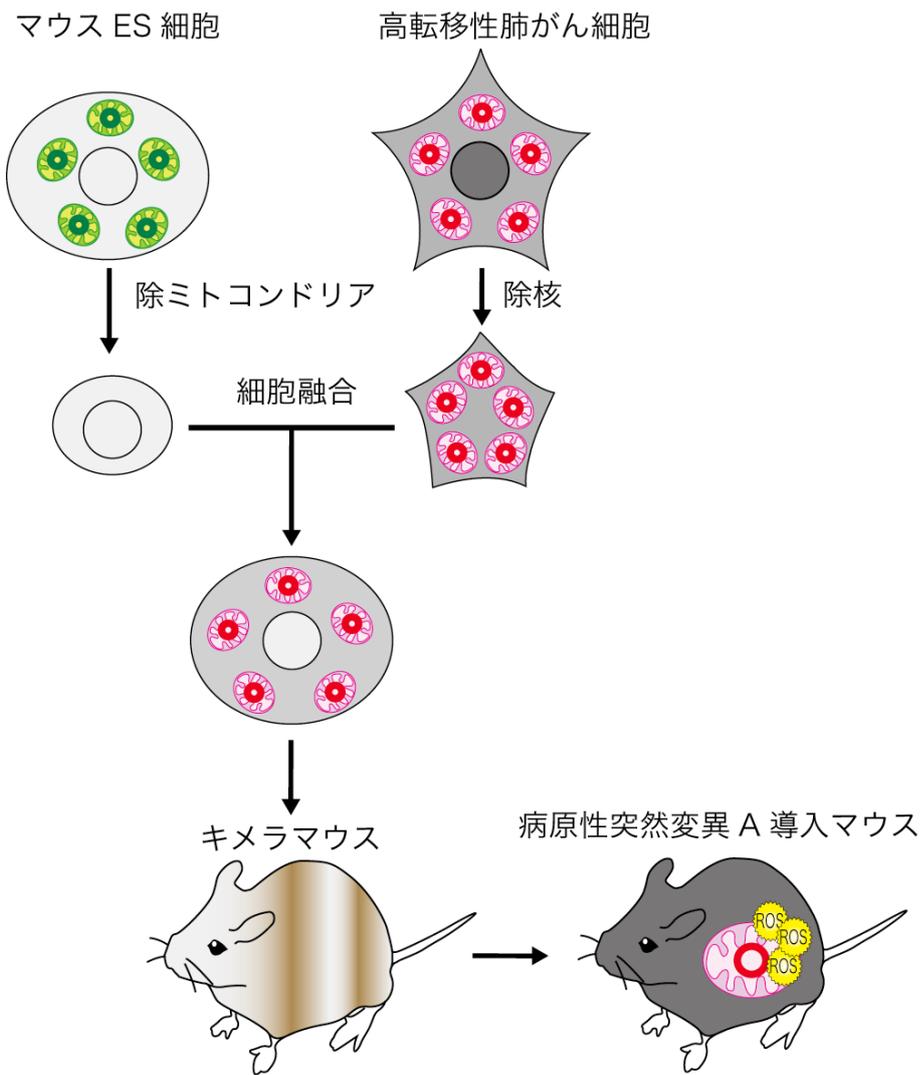


図 A 病原性突然変異 A 導入マウス作製手順

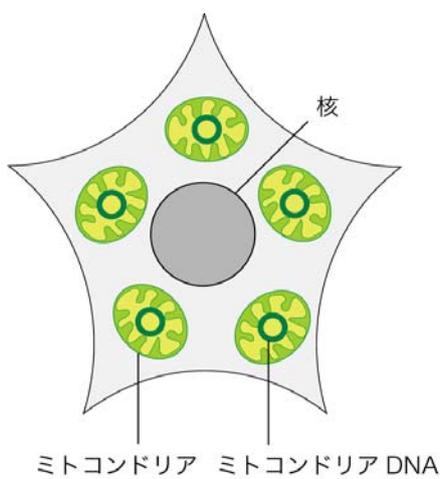


図 B 細胞中の核とミトコンドリア