

ミトコンドリア遺伝子疾患の病態発現機構の解明と 遺伝子治療法の探索

中田 和人

1. 研究のねらい

病原性欠失突然変異型ミトコンドリア DNA (欠失型 mtDNA) を導入したミトコンドリア遺伝子疾患モデルマウス (mito-mice) を用いて、1) 突然変異 mtDNA が引き起こす様々な病態の発現機構を明らかにし、2) 細胞内のミトコンドリアが機能的に単一のオルガネラとして振る舞うこと(ミトコンドリア間相互作用)を利用し、mtDNA の突然変異に起因する様々な疾患群の効果的な治療法の開発を目指す。

2. 研究成果と考察

mito-mice を用いて欠失型 mtDNA の蓄積に起因する発症病態の精査を行ったところ、欠失型 mtDNA の含有率の高い mito-mice は難聴を発症するものの、これまでの報告とは異なり、糖尿病を発症しないことが分かった。特筆すべきは、欠失型 mtDNA の含有率が増加すると、インスリン分泌が亢進し、血糖値が低下してしまうのである。また、このようなエネルギー欠損に陥った mito-mice は糖負荷後に高乳酸血症になっていた。つまり、エネルギー欠損に陥った mito-mice では、インスリン分泌を亢進させ、解糖系による ATP 産生を増強させるため、低血糖となり、結果として高乳酸血症に陥ってしまうと考えられる。したがって、少なくともマウスにおいて、mtDNA の突然変異は糖尿病発症の直接的な原因ではなく、むしろ、核ゲノムの突然変異や生活習慣に起因する糖尿病の発症を増強するような十分条件的な要因である可能性を示唆している。また、mtDNA の分子識別を可能にした新たな mito-mice の解析から、マウス個体の細胞内の個々のミトコンドリア間で遺伝子産物の交換が行われている事実(ミトコンドリア間相互作用)を確認することができた。この結果から、ミトコンドリア間相互作用という生体機構を利用した新規治療法の開発の可能性を裏付けることができた。

3. 成果リスト

論文

1. Nakada, K., Ono, T., and J.-I. Hayashi: A novel defense system of mitochondria in mice and human subjects for preventing expression of mitochondrial dysfunction by pathogenic mutant mtDNAs. **Mitochondrion** 2: 59-70, 2002
2. Nakada, K., Sato, A., Sone, H., Kasahara, A., Ikeda, K., Kagawa, Y., Yonekawa, H., and J.-I. Hayashi: Accumulation of pathogenic delta-mtDNA induced deafness but not diabetic phenotypes in mito-mice **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 323: 175-184, 2004.
3. Sato, A., Nakada, K., Shitara, H., Yonekawa, H., and J.-I. Hayashi: *In vivo* interaction between mitochondria carrying mtDNAs from different mouse species **Genetics** 167: 1855-1861, 2004
4. Chen, C.-S., Matsuoka, R., Arai, S., Momiyama, Y., Murakami, H., Kuno, S.-Y., Ishikawa, K., Nakada, K., Tawata, M., and J.-I. Hayashi: Determination of normal ranges of mitochondrial respiratory activities by mtDNA transfer from 54 human subjects to mtDNA-less HeLa cells for identification of the pathogenicities of mutated mtDNAs. **J. Biochem.** 135: 237-243, 2004
5. Ono, T., Kasahara, Y., Nakada, K. and J.-I. Hayashi: Presence of interaction but not complementation between human mtDNAs carrying different mutations within a *tRNA^{Leu}(UUR)* gene. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 314: 1107-1112, 2004

総説

6. 中田和人、林純一：「ミトコンドリア遺伝子疾患モデルマウスとミトコンドリア病」 実験医学 21 : 1724-1729, 2003
7. 中田和人、小野朋子、林純一：「ミトコンドリア連携説」 遺伝子医学 7: 121-124, 2003。
8. 中田和人、井上貴美子、小野朋子、林純一：「ミトコンドリア遺伝子疾患の細胞・動物モデル」 脳の科学 25 : 349-356, 2003
9. 中田和人、井上貴美子、小野朋子、林純一：「ミトコンドリア遺伝子疾患モデルマウスの病態発症とミトコンドリア連携説」 蛋白質・核酸・酵素 増刊号 48 : 487-492, 2003
10. 中田和人、林純一：「ミトコンドリア病の研究に有効なモデル細胞とモデルマウス」 *Molecular Medicine* 41 : 306-312, 2004

口頭発表

11. Nakada, K. and Hayashi, J.-I.: Interaction theory of mammalian mitochondria.
The 1st J-mit International Symposium, October 2002 (University of Tokyo).
12. 中田和人、小野朋子、林純一：「ミトコンドリア連携説」 第75回日本生化学大会シンポジウム「ミトコンドリアのダイナミックス」2002年10月（国立京都国際会館）。
13. Nakada, K. and Hayashi J.-I.: The first model mouse for mitochondrial DNA-based diseases.
The 6th Molecular Biology and Biotechnology Workshop, November 2002 (University of Osaka).
14. Nakada, K. and Hayashi, J.-I.: Mouse models with mitochondrial DNA-based diseases.
The 3rd Meeting on Pathology of Genetically Engineered Mice, October 2003 (Kumamoto, Japan).
15. 中田和人、林純一：「ミトコンドリア病モデルマウス（mito-mouse）の開発」
第3回日本ミトコンドリア研究会、市民公開講座 2003年12月（九州大学）
16. 中田和人、林純一：「マイトマウス：欠失変異型 mtDNA 導入マウスの思いがけない病態発症」日本分子生物学会大会 シンポジウム 2003年12月（神戸国際会議場）
17. 中田和人：「老化とミトコンドリア遺伝子制御」 第8回 Wako つくばフォーラム
長寿に向けて；最新の基礎研究と実践 2004年1月（筑波和光ホール）

謝辞

本研究は筑波大学大学院生命環境科学研究科 林純一 教授の下で行ったものである。また本研究の一部は、順天堂大学医学部 池田勝久 教授、女子栄養大学 香川靖雄 教授、東京都臨床医学総合研究所 米川博通 副所長らの皆様との共同研究として行われた。