

【総説】

ミトコンドリアの古くて新しい謎：
ミトコンドリア DNA の動的特性の理解を目指して

Understanding inheritance and dynamics of mitochondrial genome in mammals

小笠原 絵美、林 里美、石原 直忠
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

哺乳動物細胞において、遺伝情報である DNA は核とミトコンドリアに存在している。染色体として既定の数（ヒトであれば2倍体で2セット）が存在する核の DNA とは大きく異なり、ミトコンドリアの DNA (mtDNA) は細胞内に多数コピーが存在する特性を持っている。またミトコンドリアは生きた細胞内で融合と分裂を繰り返しながら活発に動いており、このダイナミックな動きの中でミトコンドリアは増殖し、また細胞分裂に伴い娘細胞へ分配されている^[1, 2]。これまでの分子細胞生物学の発展の中で、細胞周期に伴い核ゲノムの DNA が厳密な制御により複製され娘細胞に分配される仕組みは細胞生物学の最重要課題の一つとして活発に研究されてきた。その一方で、mtDNA は酸素呼吸による生体内の主要なエネルギー生産に必須な機能を持つにもかかわらず、「どの mtDNA がいつ複製されるのか、また細胞分裂に伴いミトコンドリアがどのようにして娘細胞へ分配されていくのか」、といった mtDNA の遺伝の分子機構は、特に哺乳動物においては、未だに基本的な特性しか理解されていない^[3]。

加齢に伴いミトコンドリアの機能が低下することは様々な生物種・組織において広く知られた現象であり、同時に酸化ストレスが増加し、それがミトコンドリアのみならず様々な生体構成成分を障害し機能低下を導くとの考えが広く認知されている。mtDNA は核ゲノムより変異が導入されやすいと考えられており、ヒトにお

いても加齢に伴う mtDNA への変異蓄積が以前から報告されている^[4]。さらにモデルマウスを用いた解析で、mtDNA への変異導入率を高めたマウス (mutator マウス) では、若齢時から全身性の老化に類似した変化が観察されることも知られている^[5]。一方で、加齢に伴う mtDNA への変異蓄積と老化との因果関係については、否定的な報告も多く存在しており、またその分子詳細も不明な点が多く残されている。また、mtDNA の変異に起因するミトコンドリア機能低下疾患はミトコンドリア病と呼ばれ、近年までミトコンドリア病は希少疾患とされていた。しかし現在は核ゲノムの変異によるミトコンドリア機能低下も含めてその対象は大きく拡大している。さらに糖尿病や神経変性疾患などをはじめとした多様な疾患でも mtDNA の変異やミトコンドリア機能低下が観察され、ミトコンドリアの機能と一般疾患の関係性についても活発に研究が進められている^[4]。

しかし、これらの mtDNA の変異による病態を考えると、大きなジレンマが残されている。上述したように、mtDNA は細胞内に複数コピー存在するため、mtDNA に突然変異が導入された場合、多数の正常型 mtDNA に加えて低頻度の変異型 mtDNA が同じ細胞内に共存する「ヘテロプラスミー」と呼ばれる状態となる。このとき、正常型 mtDNA が細胞内に多数存在するうちはミトコンドリアの機能が維持されるが、変異型 mtDNA が増加し一定の比率を超えて細胞内で多数を構成するようになると急激にミトコンドリアの機能が低下する。この一定の比率を境にミトコンドリアの機能が低下する現象は「閾値効果」として知られている^[6]。加齢や病態などに伴う酸化ストレスは DNA に変異導入を促すと考えられるが、mtDNA に変異が導入されても、閾値効果によりミトコンドリア機能は維持される。そのため、mtDNA の変異による病態は低頻度変異が蓄積して初めて現れるはずである。細胞内での変異型 mtDNA の存在比率（変異率）の上昇は、理論的には変異型が増加するか、正常型が減少することで導かれる。しかし、mtDNA の違いをどのようにして検知して mtDNA の複製・分解が進

連絡先：石原 直忠 naotada@bio.sciosaka-u.ac.jp

(Naotada ISHIHARA)

大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-1

TEL : 06-6850-6706

Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, Osaka University 1-1 Machikaneyama,

Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan

Tel : +81-6-6850-6706

むのか、などの変異率の制御機構の多くはよく理解されておらず、その多くは仮説段階にとどまっている。

もっとも広く認知された説がミトファジーによる変動である。これは機能低下したミトコンドリアが特異的に選別され分解されることで、結果的に変異型 mtDNA が減少するという品質管理機構仮説である。しかし、この系が働く場合には、病原性の変異型 mtDNA は常に減少していくため、生体内で見られる変異増加によるミトコンドリア病の病態発現を説明することはできない。もう一つは mtDNA の母性遺伝に関わる卵子の「ボトルネック」仮説である。ヒトのミトコンドリア病やマウスのミトコンドリア病モデルマウス「ミトマウス」では、母親に由来する変異型 mtDNA が卵子を介して次世代に遺伝する^[7]。次世代では個体によって変異率が高い、あるいは低い、というように変異率が大きく変動することが知られている（急調分離）。この時、卵子形成時のある時点において mtDNA のコピー数が大きく減少し、そこで一部の選ばれた mtDNA が複製・増加されることで急調分離が起きる、との説が古くから提唱されている。しかし、マウスではこのような分離を誘発するほど十分なコピー数の減少は起こらないとの計測結果の報告もあり^[8]、その真偽、さらにはそれを導く分子機構の多くはまだ不明である。卵子の中である時期に一部の mtDNA が選ばれ次世代に遺伝される、との現象は mtDNA 遺伝の最重要問題といえるが、未だに解決の糸口がつかめないまま残されている。

mtDNA の変異がどのように遺伝するのか（遺伝機構）、変異がどのように生体機能・病態に関わるのか、などの理解は世界的にも本質理解が十分には進まない

まま長らく停滞してきた。この問題の原因の一つは、mtDNA の遺伝子改変技術が十分に開発されていなかったことが大きい。現在のゲノム編集技術の主流である CRISPR/Cas9 系は核ゲノムではとても良く使われる技術であるが、ミトコンドリア内にガイド RNA を外部から入れる技術が確立されていないため使用することができない。しかし最近、この問題を解決する大きな技術革新が見られた。もう一つのゲノム編集技術である TALEN にミトコンドリア局在化シグナルを付加することで、mtDNA を切断できること、またこれにより特定の配列を持つ mtDNA を切断して、その結果変異率を減少させることが示された^[9]。興味深いことに、植物ミトコンドリアでは mtDNA を切断すると、その後には組換えが起こり、核ゲノムと同様に変異が導入されることがわかった。さらに TALEN に Nuclease の代わりに塩基修飾酵素を付加することで、点変異を導入できる技術が開発され動植物で実施可能となってきた。これらの新しい技術を用いることで、ファージ・細菌・真核細胞と拡張してきた分子遺伝学がついにミトコンドリアゲノムの分子遺伝学にも応用・発展できるようになった。

このように、現在は新しい細胞生物学の世界が拓かれようとしている時期であり、ミトコンドリアを知り、さらに活用しようとする新たな研究に大きな発展が迫りつつある。広い研究分野から、また若い研究者の方々が、ミトコンドリアの新しい研究に興味を持たれて、それを進めまた活用してもらえることを強く期待している。我々自身も今後の更なる研究から、多くの謎を残す興味深いミトコンドリアの特性を解き明かしていきたい。

最後に、研究は毎日の作業が大変で、また経験が少な

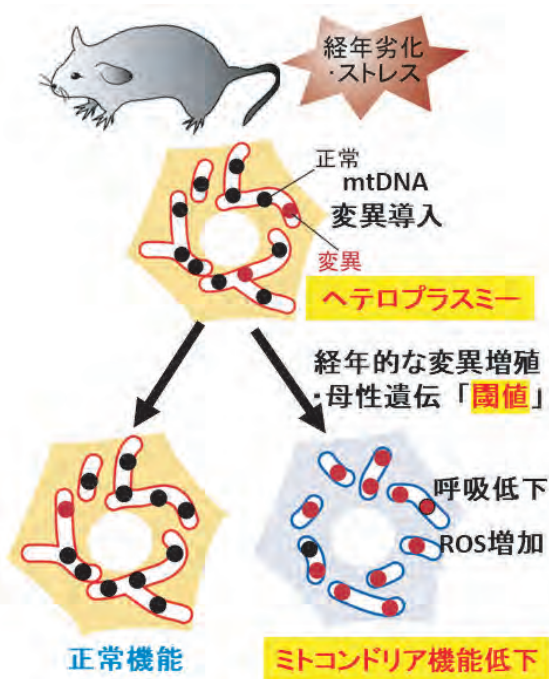


図1 変異型ミトコンドリア DNA (mtDNA) の遺伝的特性と病原性発現のモデル
老化に伴い、mtDNA には変異が蓄積すると考えられている。その変異がどのように遺伝・増加し、ミトコンドリア機能低下、さらには細胞・個体の経年的機能低下に繋がるか、など今も多くの謎が残されている（詳細は本文を参照）。

いころは先が見えない中での作業が続き、不安で大変なこともしばしばあるのではないかと思います。ただ自身の興味で研究を続けていくと、それまで分からなかったことが自分の手でだんだんと明らかになっていきます。(特に、ミトコンドリアには未知の面白い研究がたくさん残っています!)。経験を積むほどどんどん面白くなるので、最初の数年はぜひ頑張って(先生・先輩たちに頼って世話になって)、少しでも多くの学生の皆さんが博士課程に進み博士号を取得して、一人前の研究者となって活躍してもらえることを期待しています。

引用文献

1. Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics. *Mol. Cell.* 83, 857-876, 2023.
2. Ishihara T, Ban-Ishihara R, Ota A, Ishihara N. Mitochondrial nucleoid trafficking regulated by the inner-membrane AAA-ATPase ATAD3A modulates respiratory complex formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, 2022.
3. Suomalainen A, Battersby BJ. Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 19, 77-92, 2018.
4. Schon, E., DiMauro, S. & Hirano, M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat. Rev. Genet* 13, 878-890, 2012.
5. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429 (6990), 417-23, 2004.
6. Rossignol R, Faustin B, Rocher C, et al. Mitochondrial threshold effects. *Biochem. J.* 370, 751-762, 2003.
7. Inoue K, Nakada K, Ogura A, et al. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nat Genet* 26, 176-181, 2000.
8. Cao L, Shitara H, Horii T, et al. The mitochondrial bottleneck occurs without reduction of mtDNA content in female mouse germ cells. *Nat Genet* 39, 386-390, 2007.
9. Bacman S, Williams S, Pinto M, et al. Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med* 19, 1111-1113, 2013.