

平成 26 年 2 月 4 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

子どもに遺伝するミトコンドリア病の発症を予防できる技術をマウスで実証

研究成果のポイント

- 1 : ミトコンドリア病患者さんに多く見つかる tRNA^{Lys} 遺伝子に突然変異をもつ mtDNA を導入したマウス（ミトマウス）を樹立し、以下の 2- 4 を示した。
- 2 : この突然変異型 mtDNA を 75% 以上もつミトマウスは呼吸活性低下と筋力低下等を引き起こすことからミトコンドリア病の病態モデルマウスとして活用できること。
- 3 : この突然変異型 mtDNA と病態は雌マウスを通して子孫に伝わる（母性遺伝する）こと。
- 4 : 同じ母マウスから生まれた個体や同じ雌マウスから採取した未受精卵の間でも突然変異型 mtDNA の割合が大きく異なり、少なくとも 65% 以下の個体は全く病態を発症なかったことから、未受精卵または初期胚の選択により病態の子孫への遺伝の阻止が可能であることを示した。

国立大学法人筑波大学・生命環境系の林純一教授の研究グループはミトコンドリア病を発症している母親の未受精卵の中から、突然変異をもつミトコンドリア DNA (mtDNA) の割合が低いものを選択するだけで、生まれてくる子どもの病態発症が予防できることを、突然変異をもつ mtDNA を導入したマウスにおいて明らかにしました。

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、通常 1 個の細胞中に多数のミトコンドリアが存在しています。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、ミトコンドリア病を発症することが知られています。この疾患は、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です。

ミトコンドリアは卵だけから子どもに受け渡されるため、ミトコンドリア病の多くは母親から子どもに遺伝します。それを予防する策としては、これまで第三者の女性から提供された未受精卵の核をあらかじめ除去し、そこに母親の未受精卵の核だけを移植する研究が精力的に行われていますが、実用化にはさまざまな障壁が存在しています。

今回、林教授の研究グループは突然変異をもつ mtDNA を導入したマウスを用いて、ミトコンドリア病を発症している母親の未受精卵の中から、突然変異を起こした mtDNA を含む割合が低い未受精卵を選択するだけで、生まれてくる子どもの発症が予防できることを明らかにしました。

本研究成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（2014 年 2 月 3 日付け）に掲載されます。

研究の背景

私たちは核 DNA の他に mtDNA をもっています。ここに存在する遺伝子は酸素呼吸によるエネルギー産生をする上で重要な役割を果たしています。これらの遺伝子に突然変異をもつ mtDNA が蓄積すると呼吸活性が低下し、生命活動に必要なエネルギーの産生に支障を来すため筋力低下などを伴うミトコンドリア病という疾患を発症することが明らかになっています。この疾患の多くは母親を通して子孫に伝わる（母性遺伝する）ことから、母親がミトコンドリア病を発症した場合、その子どももミトコンドリア病を発症する可能性が強く、それを阻止するための研究が精力的に行われています。

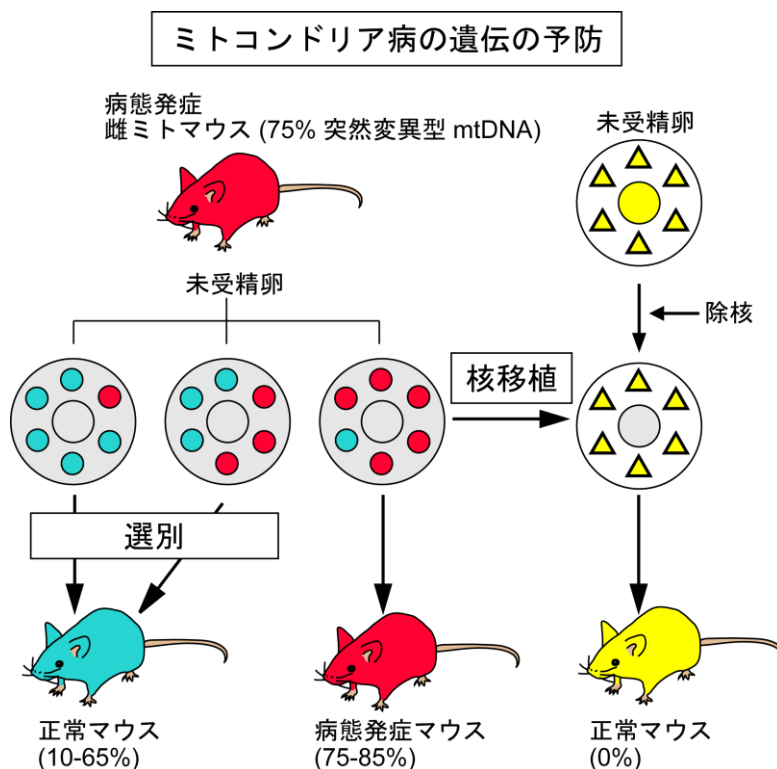
ミトコンドリア病が母親を通して子どもに遺伝することを阻止するための第一の方法は未受精卵か受精卵の核移植です。われわれは 2005 年にそのことが有効であることをマウスを使って証明しました。最近ではヒトでも応用が可能になり、第三者の女性から提供された未受精卵をあらかじめ除核し、そこに母親の未受精卵の核だけを移植する研究が精力的に行われています。しかし、この方法をヒトに応用するにはさまざまな問題点があります。その第一は核移植にともなう新たな異常が核 DNA に発生する可能性が高まることです。ミトコンドリア病を発症しなくても核 DNA の異常に起因する予測不能の疾患を発症するリスクがでてきます。第二は第三者の mtDNA をもつ（3 人の生物学的な親をもつ）個体の誕生です。

研究内成果と今後の展開

今回、私たちは突然変異をもつ mtDNA を導入したマウスを用いた研究から、ミトコンドリア病を発症している母親の未受精卵の中には突然変異をもつ mtDNA の割合が低いものもあり、それを選択するだけで生まれてくる子どもの発症は十分に予防できることを明らかにしました（参考図）。

今後は、突然変異をもつ mtDNA の割合が低いものを選択するための遺伝子診断法の開発が必要となります。その候補として未受精卵の極体か 8 細胞期の割球を考えています。

参考図



掲載論文

"Transmitochondrial mice as models for primary prevention of diseases caused by mutation in the *tRNA^{Lys}* gene"

論文題名（和訳）：「tRNA 遺伝子に突然変異をもつミトコンドリア DNA を導入したマウスは子孫でのミトコンドリア病態発症予防のモデルとして活用できる」

著者： 清水章文¹、三藤崇行¹、林千彩音¹、小笠原絵美¹、木場隆介¹、根岸一星¹、竹永啓三²、中田和人¹、林純一¹

所属：¹筑波大学、²島根大学

オンライン掲載日： Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS 誌) オンライン版 2014年2月3日

問い合わせ先

<研究に関すること>

林 純一（ハヤシ ジュンイチ）

筑波大学 生命環境系 教授

<広報全般>

筑波大学 広報室

電話：029-853-2040

FAX：029-853-2014