

突然変異導入マウス作製による哺乳類ミトコンドリアゲノムの生理的役割の全貌解明

林 純一

(筑波大学・大学院生命環境科学研究科・教授)

【研究の概要等】

高齢化社会を迎えた我が国にとって、老化、がん、生活習慣病、神経変性疾患などは重大な社会問題である。近年、哺乳類では唯一の核外ゲノムであるミトコンドリアゲノム (mtDNA) のさまざまな病原性突然変異がこれらの疾患で高頻度に観察されることからその原因になるという老化ミトコンドリア原因説が提出され大きな注目を集めている。しかし、mtDNA に存在する遺伝子は単独では働かず、すべては核ゲノムに存在する遺伝子と協調して酸素呼吸による ATP 合成に関係している。したがって mtDNA の病原性突然変異が老化と老化関連疾患の原因になっている可能性もあるが、核 DNA の病原性突然変異がこれらの原因である可能性も十分に残されている。この問題を解決するために、本申請では X0 型の ES 細胞を用いて mtDNA にさまざまな病原性突然変異を導入したマウス (ミトマウス) を樹立する。これらのミトマウスは核ゲノムのバックグラウンドが同一であるため、mtDNA に存在する病原性突然変異の種類に特異的な臨床症状の発症の有無とその病体発症機構を明らかにすることが可能である。

【当該研究から期待される成果】

さまざまな病原性突然変異 mtDNA をそれぞれ導入されたマウスが樹立できた場合、これら病態モデルマウスのそれぞれのグループが一様に呼吸欠損によるエネルギー産生能の低下を来し、一般的な臨床症状を発現するのではなく、ヒトのミトコンドリア病の症例の多様性に匹敵する多様な臨床症状の発現が期待できる。また長年議論の対象となってきた「老化ミトコンドリア原因説」の正否のみならず、哺乳類 mtDNA が果たしている生理的役割の全貌を解明できることから、本申請は臨床医学的な成果のみならず基礎生物学的な成果も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Akitsugu Sato, Tomohiro Kono, Kazuto Nakada, Kaori Ishikawa, Shin-Ichi Inoue, Hiromichi Yonekawa, and Jun-Ichi Hayashi (2005) Gene therapy for progeny of mito-mice carrying pathogenic mtDNA by nuclear transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:16765-16770.
- Kazuto Nakada, Akitsugu Sato, Kayo Yoshida, Takashi Morita, Hiromitsu Tanaka, Shin-Ichi Inoue, Hiromichi Yonekawa, and Jun-Ichi Hayashi (2006) Mitochondria-related male infertility. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:15148-15153.

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 35,900,000 円

(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】 http://www.geocities.jp/ji_hayashi_lab/index.html