

杏林医学会 第5回例会

「ミトコンドリアゲノムに起因する機能障害と病態」(講師：林 純一博士)

開催報告

医学部感染症学教室

小林 富美恵

第5回杏林医学会例会として、筑波大学大学院生命環境系教授の林純一先生をお招きし、「ミトコンドリアゲノムに起因する機能障害と病態」という演題で2013年10月23日、基礎棟3階会議室において講演して頂いた。

ミトコンドリアはほとんど全ての真核生物の細胞に含まれる細胞内小器官で、その主な機能はATPの産生(ADPのリン酸化)である。即ち、細胞の様々な活動に必要なエネルギーの多くは、直接的あるいは間接的にミトコンドリアからATPの形で供給される。さらに、ミトコンドリアはそれ以外にも多くの機能を有しており、ステロイド合成やヘム合成などを含む様々な代謝、カルシウム・鉄の細胞内濃度の調節、細胞周期やアポトーシスの調節などにも大きく関わっている。従って、ミトコンドリアゲノムに病原性突然変異などが生じた場合、生体は多大な影響を被ることが容易に推察出来る。

ミトコンドリアの変異が原因で十分な好氣的エネルギー産生が行えなくなって起こるミトコンドリア脳筋症やミトコンドリアミオパチーなど、いわゆる「ミトコンドリア病」と総称される疾患がある。このミトコンドリア病の多くの症例で、特定の遺伝子の点突然変異や欠失突然変異を有したミトコンドリアDNA(mtDNA)が検出され、同様の変異型mtDNAが、糖尿病、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経性疾患、さらには老化個体からも検出されていることから、ミトコンドリアゲノム変異とこれらの疾患との因果関係が強く示唆されてきた。しかし、ミトコンドリアでのATP産生は核ゲノムによっても支配されていることなどから、ミトコンドリアゲノムではなく核ゲノムの病原性突然変異がこれらの異常発症の原因である可能性も否定できない。林先生は、これらの疾患の詳細な病態発症機構を明らかにするためには、病原性突然変異をもつミトコンドリアゲノムを導入したモデルマウスを作出して問題解決に取り組め

ば良いと考え、この病態モデルマウスの作出に早くから取り組んだ。しかし、ミトコンドリア外膜と内膜に完全に閉ざされたマトリックス内に、しかも複数コピー存在するmtDNAに人為的に突然変異を導入するという挑戦が困難を極めることは、想像に難くない。林先生は、多くの研究者と共同研究を重ね、5年の歳月をかけ画期的な方法を駆使して、遂に、欠失型mtDNAを有するミトコンドリア病モデルマウス(ミトマウス)の作製に成功した(Nature Genetics, 2000)。このミトマウス作出までの詳細はご高著「ミトコンドリアミステリー」(講談社BLUE BACKS, 2002; 第19回講談社科学出版賞受賞)に詳しい。その後は、このミトコンドリア病モデルマウスを用いてこれら疾患の病態発症機構を調べ、細胞の「がん化」については、必ずしもミトコンドリアゲノムの異常が原因でないこと、「老化ミトコンドリア原因説」については、加齢に伴うミトコンドリアの機能低下の原因はmtDNAの変異ではなく核DNAの変異にあるなど、これまでの定説を覆す新たな知見を次々と報告された。

私たちが研究成果を学術雑誌にsubmitする際にはその学術雑誌のインパクトファクターが気になるものだが、それ以上に重要なのは、発表した論文がその後どの位引用されているかだろう。ご講演の合間に「この論文は450回引用されているのですけれど」とサラッと仰ったのには驚いた。Nature Genetics, Nature Medicine, Scienceなど多くの一流誌に発表されてきた林先生の業績に対して、2013年11月26日、第24回つくば賞が授与された。