

ミトコンドリア母性遺伝の謎

受精後、父性オルガネラを分解・排除
オートファジーを開始させる
タンパク質を発見



生体調節研究所 生体膜機能分野

教授 **佐藤 美由紀**

さとう みゆき

細胞小器官の一つであるミトコンドリア。私たちが日々の生命活動を行うのに欠かせないエネルギーを作り出している。内部に独自の遺伝子・ミトコンドリアDNAをもっていること、母性遺伝することが際立った特徴である。ミトコンドリアDNAの母性遺伝の仕組みは生物学の長年の謎。生体調節研究所生体膜機能分野の佐藤美由紀教授は、同研究所細胞構造分野の佐藤健教授らとともに、モデル生物「線虫」受精卵において、オートファジーの仕組みによって父性ミトコンドリアが選択的に分解されていることを解明、さらに、オートファジーを開始させるタンパク質を発見するなど、着々と成果を上げてきた。

学際研究も取り入れ、佐藤教授の生物の謎に迫る研究は続く。

基礎知識

1分でわかる「ミトコンドリア」

- ミトコンドリアは細胞内のオルガネラ(細胞小器官)の一種で、私たちの生命維持に不可欠な生体エネルギーを作り出す重要な役割を担っています。その品質は疾患や老化とも関連するので注目されています。ミトコンドリアは進化の過程で細菌が細胞内に共生した結果生まれたと考えられています(植物の葉緑体も同様です)。
- ミトコンドリアは、核に収納されている遺伝子とは別に、内部に独自の遺伝子(ミトコンドリアDNA=mtDNA)を持っています。そこにはミトコンドリア機能にとって重要な遺伝子が含まれています。

- mtDNAに変異が生じるとミトコンドリア病(遺伝病)を発症します。難病で、治療法が確立されていません。
- 核DNAは父方・母方から半分ずつ子供に受け継がれますが、mtDNAは片親からのみ遺伝します(多くの動物種では母方から遺伝するので母性遺伝と呼ばれます。植物では母性遺伝、父性遺伝のケースがあります)。昔から知られている現象で、教科書にも書いてありますが、仕組みはよくわかっていませんでした。
- 私たちはモデル生物である線虫(*C.elegans*)を使って研究を行っています。体が透明で、受精する瞬間や受精卵が発生していく様子を観察できます。ちなみに昨年のノーベル生理学・医学賞は線虫から「マイクロRNA」を発見した研究者が受賞しました。

疑問 卵と精子が受精した後に細胞の中で何が起きるのか

【研究で分かったこと】

卵と精子が受精することで新たな生命が誕生しますが、これは生物が一生で経験する最も大きな変化とも言えます。私たちは線虫を用いて受精卵の中で何が起きているのか解析してきました。その結果、受精直後にはオートファジーやエンドサイトーシスといったリソソーム分解系が活性化し、それぞれの経路が特定の成分を積極的に分解することを見出してきました。既存の成分を壊しつつ、新たな遺伝子発現を行うことで、細胞の中身を再構築すると考えられます。

リソソームとは真核生物が持つ細胞小器官の一つで、タンパク質や脂質の分解を担っています。オートファジーは細胞内の成分の一部を膜で囲い込んで、中身をリソソームへ送り込んで分解する仕組みです。東京科学大学(旧東京工業大学)の大隅良典先生はオートファジーの研究でノーベル賞を受賞。日本が強い分野です。エンドサイトーシスは飲食作用と言い、細胞が細胞外の物質を取り込みリソソームへ輸送する過程の1つです。

疑問 ミトコンドリアDNAの母性遺伝の仕組みは生物学の長年の謎

【研究で分かったこと】

マウスや線虫では受精後に精子のミトコンドリアが受精卵の中に入りますが、その後消えていきます。私たちは線虫ではこの分解はオートファ

ジーによる分解であることを発見しました。さらにこの分解はmtDNAが母方からのみ伝わる“母性遺伝”の仕組みでもあることがわかりました(図1)。

簡単にいうと、オートファジーによって父性ミトコンドリアが丸ごと(mtDNAごと)分解されていることが明らかになったわけです。

またこの際には写真1のように精子由来ミトコンドリアが狙い撃ちでオートファジーに捕捉されていることもわかりました。

疑問 どのように父性ミトコンドリアだけが識別されるのか

【研究で分かったこと】

受精卵の中には卵のミトコンドリアをはじめ様々な成分が存在するのに、なぜ精子のミトコンドリアだけを見分けられるのか?

私たちの研究で、精子ミトコンドリア上に集積して、そこでオートファジーを開始させるタンパク質を発見、

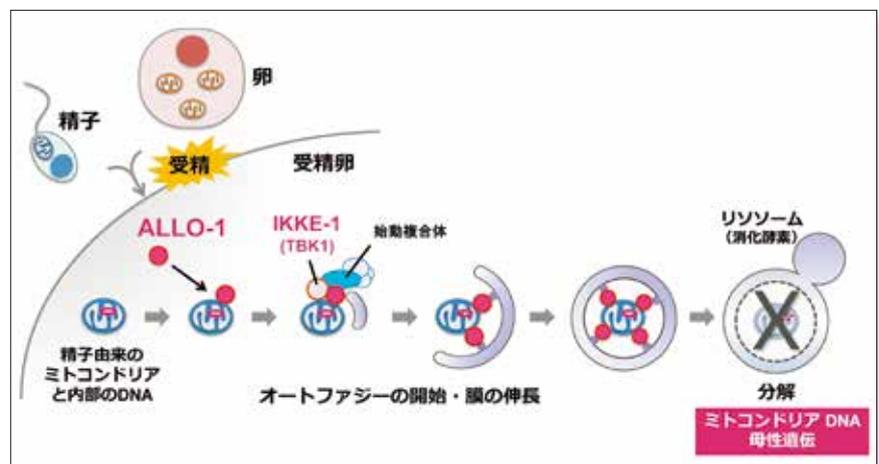


図1 オートファジーによる精子ミトコンドリアの選択的分解

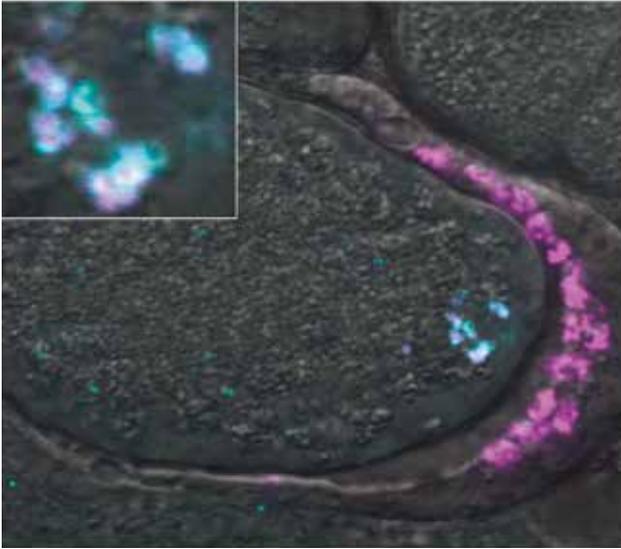


写真1 オートファジー(水色)で捕捉される精子由来ミトコンドリア(ピンク色)

ALLO-1と命名しました(図1)。

同じ時期に、哺乳類の細胞でも特定の成分だけを「選択的に」オートファジーで分解する例が世界中で続々と報告されました。感染した細菌、機能が低下したミトコンドリアなど、細胞にとって不要な成分を分解する事例です。

また、哺乳類でもALLO-1と同様の働きをするタンパク質が複数存在すること、したがって、生物の基本原理は線虫でも哺乳類でも共通していることがわかりました(図2)。

ALLO-1が精子ミトコンドリア上にやってくるのがオートファジーの引き金になっていることはわかりましたが、なぜALLO-1が精子ミトコンドリア上にだけ来るのかははまだ謎。母方と父方のミトコンドリアの違いを探すための実験を継続中です。

「特定の成分だけを分解する仕組み」の可能性

細胞の中に異常な成分が蓄積することで引き起こされる

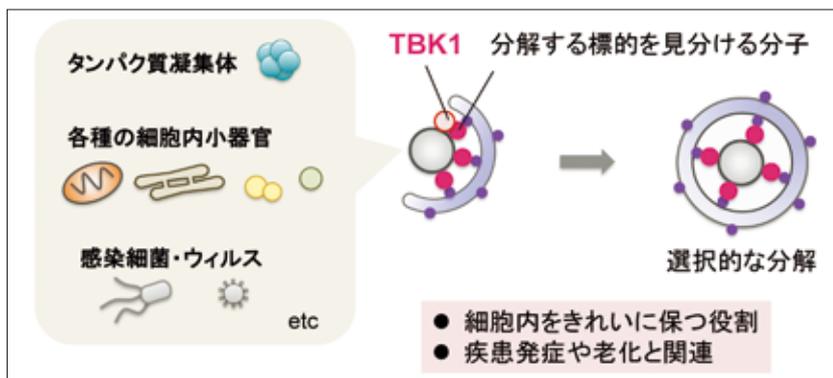


図2 哺乳類における選択的オートファジーの仕組み

疾患があります。神経変性疾患などです。特定の成分だけを分解する仕組みを人為的に調節できれば、そのような疾患の治療戦略になりうるかもしれません。ALLO-1もそのようなツールとして利用できる可能性があります。

オートファジーの活性化は細胞成分をリフレッシュして正常に保つ役割もあるので、老化抑制にも効いていると考えられています。そのような研究も世界中で行われており、線虫を使った薬剤スクリーニングも有効で、すでに例があります。

私たちの研究で、もうひとつ重要なタンパク質としてIKKE-1キナーゼを発見しました。IKKE-1は哺乳類のTBKキナーゼと似ているタンパク質。TBK1は細菌やウイルスが細胞に感染したときに発動する「自然免疫」という仕組みの重要因子です。

精子との受精は細菌の感染と似ているのかも。精子ミトコンドリア分解と自然免疫は同じ起源なのかもしれません。

これからの研究

いろいろな生物種で母性遺伝の仕組みの研究も進んでいます。生物種によって、精子の段階でmtDNAを消化しておくなど、複数の仕組みが働くことがわかってきました。

しかし、「なぜ母性遺伝するのか」の答えはいまだよくわかっていません。多くの生物で共通するという事は、進化の過程で何かの理由があったはず。生物には多くの謎が残っていることを日々実感しています。

昨年から科研費・学術変革領域A(細胞質ゲノム制御)に参加。mtDNAは核DNAと違ってゲノム編集が困難でしたが、近年の技術開発で可能になりつつあります。この研究領域ではさまざまな生物種(植物、動物、マラリア原虫、共生細菌など)の研究者が集まって

技術開発と応用展開を目指しています。mtDNAを直接編集できるようになれば、ミトコンドリア病・ガンをはじめ、mtDNAが関連する病気の理解や治療法の開発、マラリアの感染制御、植物では農業利用(農作物の増産など)といった幅広い分野で波及効果が期待されます。