

ミトコンドリアDNAの遺伝学： 母性遺伝とボトルネック効果

米川 博通, 設楽 浩志

(財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 疾患モデル開発センター

ミトコンドリアは主にエネルギー産生の役割を担う細胞小器官である。高等動物のミトコンドリアには、核DNAとは異なるミトコンドリア独自のDNA (mtDNA) が存在している。どちらも遺伝情報の担い手であるが、その遺伝様式は大きく異なり、mtDNAの代表的な遺伝様式の特徴として母性遺伝と急調分離 (ボトルネック効果) が挙げられる。これらの遺伝様式およびそのメカニズムについては古くからモデルが提唱されているが、様々な動物種、あるいはmtDNA突然変異が原因のヒトミトコンドリア病を巻き込んで、その遺伝様式について議論が再燃している。

母性遺伝

古くからmtDNAは母性遺伝様式を行うと信じられてきたが、1991年にマウスの異種間交雑においてごく少量の父親由来mtDNAを子孫の組織より検出されたことが報告されると、mtDNAの母性遺伝に関して様々な論議が起こることとなった。とくに母性遺伝様式を基盤として確立してきた分子系統進化学や、ミトコンドリア疾患等の医学分野に大きな影響を与えることが想定された。しかし、我々がマウス同種間交雑によって検証したところ、精子由来mtDNAが初期発生過程の2細胞期までに消失し、mtDNAの遺伝様式は完全に母性遺伝であり、異種間交雑においては、次世代における精子由来mtDNAの伝達率は約半数であることが報告された [1]。さらにこの異種間交雑における精子由来mtDNAは、雌性生殖系を通じて次世代へ伝達されることがないことが証明され、

異種間交雑においても mtDNA の母性遺伝は厳密に保たれていることが示された [2]。MtDNA の片親遺伝は多くの動植物で報告されており、保存された遺伝様式であることが伺える。その後、mtDNA 遺伝様式だけではなく、その遺伝メカニズムの解明も行われており、ユビキチン-プロテアソーム分解系による精子由来ミトコンドリアの消失 [3]、あるいはDNA分解酵素による精子由来 mtDNA の消失が報告されている [4]。

ボトルネック効果

mtDNA は体細胞あたり 10^{3-4} コピーが存在しており、核DNAの約5-20倍も変異を起こしやすいと考えられている。それにもかかわらず一つの細胞には1種類のmtDNA分子種しか存在しない (同質性, ホモプラズミー) と考えられており、細胞内に複数のmtDNA分子種が存在する (異質性, ヘテロプラズミー) ことは極めて稀であると考えられている。いかにしてmtDNAの均一性が保たれるのか? この同質性を維持するための遺伝機構が「ミトコンドリアボトルネック (ボトルネック=絞り込み現象) 仮説」であり、「動物が受精卵から成体になる間のある時期に1つの細胞中のmtDNAの数が極端に少なくなる」としたモデルが広く受け入れられてきた。ところが意外なことに、この遺伝モデルは広く受けられてきたにもかかわらず、mtDNA分子数を直接測定した報告は無かった。そこで、我々はmtDNA分子数の測定を行ない、その結果、予想に大きく反してmtDNAのコピー数が極端に減少しないことが明らか

となった。これらの結果は、従来から唱えられてきたmtDNAコピー数の減少によるミトコンドリアボトルネック説を棄却するものであり、mtDNA同質性の維持はコピー数減少以外の機構によってmtDNAの分離単位の実効数が小さくなることに起因すると結論した [5]。一方で、PGC特異的にEGFPを発現するトランスジェニック (Tg) マウス (*Stella-EGFP*) を用いた解析により、7.5 dpcのPGCのみでmtDNAコピー数が200程度にまで減少し、このときに急調分離が起こることが報告されている [6]。最近になって、急調分離がmtDNAコピー数の減少を伴わないとする、我々のモデルの一つを指示する結果が報告されている [7] が、急調分離とボトルネック効果の全容を解明するためにはさらに詳細な検証が必要である。そのメカニズムの解明がミトコンドリア病の発症原因の解明にもつながるものと期待されて

おり、我々の最近の知見を含めて報告したい。

キーワード：ミトコンドリアDNA (mtDNA), 母性遺伝, ボトルネック効果, 急調分離, 同質性と異質性

参考文献

- 1) Kaneda H. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 92, 4542-4546 (1995).
- 2) Shitara H. *et al.* Genetics 148, 851-857 (1998).
- 3) Sutovsky P. *et al.* Nature 402, 371-372 (1999).
- 4) Nishimura Y. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 103, 1382-1387 (2006).
- 5) Cao L. *et al.* Nat. Genet. 39, 386-390 (2007).
- 6) Cree L.M. *et al.* Nat. Genet. 40, 249-254 (2008).
- 7) Wai T. *et al.* Nat. Genet. 40, 1484-1488 (2008).