

平成 23 年 10 月 11 日

ミトコンドリア イブの謎の一端を解明

—父親のミトコンドリアは受精卵の中で食べられてしまう—

ミトコンドリアは私たち人類を含むすべての真核生物の細胞において生体エネルギーを生み出すエネルギープラントであり、生命にとってきわめて重要な役割を担う細胞内小器官（オルガネラ）です。通常、ミトコンドリアは酸素を用いて栄養源を代謝し生体エネルギーを産生していますが、その機能が低下すると心臓、骨格筋、脳などに異常を生じるミトコンドリア病や糖尿病などの原因となることも知られています。興味深いことに、ミトコンドリアは細胞内小器官でありながら独自のゲノム（遺伝子）を持っています。ヒトを含む多くの性を持つ動植物では、母方のみから子孫に受け継がれる遺伝子があることが知られており、ミトコンドリアの遺伝子もこの“母性遺伝”によって必ず母親のみから伝達され、受け継がれていきます。この特徴を利用することにより、母方のミトコンドリア遺伝子を元に人類の祖先をたどっていくと数十万年前のアフリカの女性に行きつくという有名なミトコンドリア・イブ説が提唱されました。しかしながら、受精する際には卵子（母性）と精子（父性）の両者にミトコンドリアが存在しており、このうちなぜ精子由来の父性ミトコンドリアゲノムが消失し、卵子由来の母性ミトコンドリアゲノムのみが子孫に受け継がれていくのかについてはまったく分かっていませんでした。

今回、国立大学法人群馬大学(高田邦昭学長)・生体調節研究所(岡島史和所長)・細胞構造分野の佐藤美由紀助教と佐藤健教授は、線虫の受精卵において父性ミトコンドリアがオートファジー（自食作用）という仕組みによって選択的に分解され、細胞内から除去されることを明らかにしました。また、この分解により受精卵において母性ミトコンドリアとそのゲノムのみが残存し、子孫へと受け継がれていくことを明らかにしました。本研究によって長らく謎であったミトコンドリアゲノムが母性遺伝する仕組みの一端が解明されました。

ミトコンドリア遺伝子が母方からのみ受け継がれる現象は線虫などの単純な動物からヒトなどのほ乳類、植物にいたるまで、広く知られています。そこで、私たちは線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を使って、母性遺伝の仕組

みを解明しようと考えました。この線虫は土の中に生息する体長わずか1mmの透明な生き物ですが、科学の分野では世界中の多くの研究者が動物のモデルとして研究材料に用いています。線虫の研究が動物界に普遍的に存在する仕組みの発見につながったことも多く、近年では2002年、2006年にノーベル生理学・医学賞が線虫の研究者に贈られています。

私たちは線虫の精子にあるミトコンドリアを蛍光色素で染色し、受精後に精子由来のミトコンドリアそのものが2－8細胞期にかけて徐々に消失していくことを見出しました。この際、細胞の中でタンパク質やオルガネラを分解するオートファジー（自食作用）という現象に関わるタンパク質が精子由来のミトコンドリアを取り囲むように集積し、それに伴い父性ミトコンドリアが消失していくことを発見しました。また、このオートファジーの活性化は受精が引き金になって起こることを見出しました。興味深いことに、オートファジーに関与する遺伝子の機能を破壊した動物においては、本来分解されるべき父性ミトコンドリアとそのゲノムが幼虫期になっても残存することが明らかとなりました。これらのことから、受精が引き金となりオートファジーが活性化され、父性ミトコンドリアそのものを選択的に分解することにより、母性ミトコンドリアとそのゲノムのみが残り子孫へと引き継がれていくことが判明しました。本来正常なミトコンドリアは増殖したり互いに融合したりしますが、オートファジー関連遺伝子の機能が低下した線虫に残っている父性ミトコンドリアはこれらの活性を喪失していることから、何らかのダメージを受けた有害なミトコンドリアである可能性があります。本研究によりミトコンドリアゲノムの母性遺伝の仕組みが明らかとなっただけでなく、機能を喪失したミトコンドリアを選択的に細胞内から除去する分子メカニズムの一端が判明しました。

今後、哺乳類等においても研究を進めることによってその他の動植物における母性遺伝の分子メカニズムも解明できるのではないかと期待しています

本研究結果は、米国の Science 電子版に米国東部時間10月13日（木）午後2時（日本時間10月14日（金）午前3時）掲載予定です。

1. 背景

母方のミトコンドリアゲノムのみが子孫に受け継がれていくという母性遺伝の仕組みは単細胞緑藻や細胞性粘菌などから線虫、魚類、植物そしてヒトのような哺乳類に至るまで広く存在することが報告されてきています(図1)。しかし、なぜ受精(交配)時に母性ミトコンドリアゲノムのみが受精卵に残り、子孫へと伝達されていくのかについてはミッシングリンクとして残されていました。これまでに提唱されている説として希釈モデルと選択的分解モデルがあります。希釈説とは、もともと卵子には母性ミトコンドリアが大量に存在するので、量的に少ない精子由来の父性ミトコンドリアは母性ミトコンドリアに希釈され、そのうちなくなってしまうのであろうというものです。一方、選択的分解モデルでは、受精後に父性ミトコンドリアのみが選択的に分解され、除去されるというものです。哺乳類の精子由来のミトコンドリアはユビキチンという分解を促す修飾を受けていることも報告されており、これらは後者の選択的分解説を支持するものといえます。しかしながら、これらどちらの説も決め手に欠けており、仮に父性ミトコンドリアが選択的に分解されるとしても、その仕組みはまったくわかっていませんでした。

2. 研究手法と成果

私たちはこの母性遺伝の謎に迫るために、線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を研究材料に用いました。この線虫は土の中に生息する体長わずか1mmの透明な生き物ですが、科学の分野では世界中の多くの研究者が動物のモデルとして研究材料に用いています(図2)。線虫の研究が動物界に普遍的に存在する仕組みの発見につながったことも多く、近年では2002年、2006年、2008年にノーベル賞が線虫の研究者に贈られています。また *C. elegans* は体がクラゲのように透明であるため、受精前後の卵の中や卵割していく過程を生きたままに観察できるという特徴があります。私たちは、この利点を活かし、受精前後に受精卵の中でいったい何が起きているか詳細に観察を行いました。まず精子内の父性ミトコンドリアを蛍光色素で染色し、卵子と受精させた後、父性ミトコンドリアの観察をおこないました。その結果、父性ミトコンドリアは受精卵の中に入ったのち、2~8細胞期にかけて徐々に消失していくことが明らかとなりました。次に私たちはオートファジー(自食作用)という現象に着目しま

した。オートファジーとは細胞が飢餓状態になったとき、自分自身の一部を分解して栄養源に再利用することで飢餓を乗り越える仕組みです。このとき、タンパク質やミトコンドリアなどの細胞内小器官（オルガネラ）がオートファゴソームという膜で包みこまれ、それが分解酵素を豊富に含むリソソームと融合することでタンパク質や細胞内小器官が分解されます。また、細胞内に侵入した微生物等がオートファジーによって破壊されることもわかってきています。そこで、オートファゴソームの形成に働く LGG-1 というタンパク質の動きを受精卵において観察したところ、受精直後の父性ミトコンドリアを取り囲むように集積することが明らかとなりました（図3）。この LGG-1 の集積は受精しないと起きないことから、精子の卵子への侵入が引き金となってオートファジーが誘導されてくることが判明しました。さらに、オートファジーに働く様々な遺伝子の機能を破壊した線虫（オートファジー欠損線虫）では、通常は2～8細胞期にかけて分解されてしまう父性ミトコンドリアが幼虫期になっても残存することが明らかとなりました。そこで、父性ミトコンドリアのゲノムのみを検出できる手法を開発し、正常な線虫とオートファジー欠損線虫において解析したところ、正常な線虫では幼虫時に父性ミトコンドリアゲノムがまったく検出されないのに対し、オートファジー欠損線虫では検出されることが明らかとなりました。以上のことから、受精が引き金となってオートファジーが誘導され、父性ミトコンドリアを分解除去することが、母性ミトコンドリアゲノムのみを子孫に残す母性遺伝の仕組みの一端であることが明らかとなりました。これらの結果は選択的分解モデルを支持するものです（図4）。

3. 今後の展望

私たちの研究から、様々な動植物で見られる母性遺伝の秘密の一端が明らかとなりました。今回の成果は、ミトコンドリアゲノムを利用した進化の研究にも重要な基盤を与える発見です。また、ある種のミトコンドリア病は母性遺伝することも知られており、これらの仕組みの理解にもつながると思われます。しかし、どのようにして父性ミトコンドリアだけを識別し分解するのか、なぜそこまでして父性ミトコンドリアを除去せねばならないのかなど依然として多くの謎が残されています。興味深いことに、通常、ミトコンドリアは細胞内で増殖したり互いに融合したりしますが、オートファジー欠損線虫に残存している父性ミトコンドリアはこれらの活性はないようです。受精に至るまでのエネ

ルギー産生で精子のミトコンドリアは疲弊している可能性が考えられ、卵子に侵入した段階でダメージを受けた危険なエネルギープラントのような状態になっている可能性があります。今後、哺乳類を含めた様々な生物種で解析を進めることによってダメージを受けた危険なミトコンドリアを除去するメカニズムの理解につながるのではないかと期待しています。

連絡先

群馬大学生体調節研究所 細胞構造分野

佐藤健, 佐藤美由紀

電話 : 027-220-8840 FAX: 027-220-8844

Email: sato-ken@showa.gunma-u.ac.jp