

第3回ミトコンドリア病研究・患者公開フォーラム

2018年2月24日(土曜日)12:55-13:20

大日本住友製薬株式会社 東京本社

命を紡ぐミトコンドリア

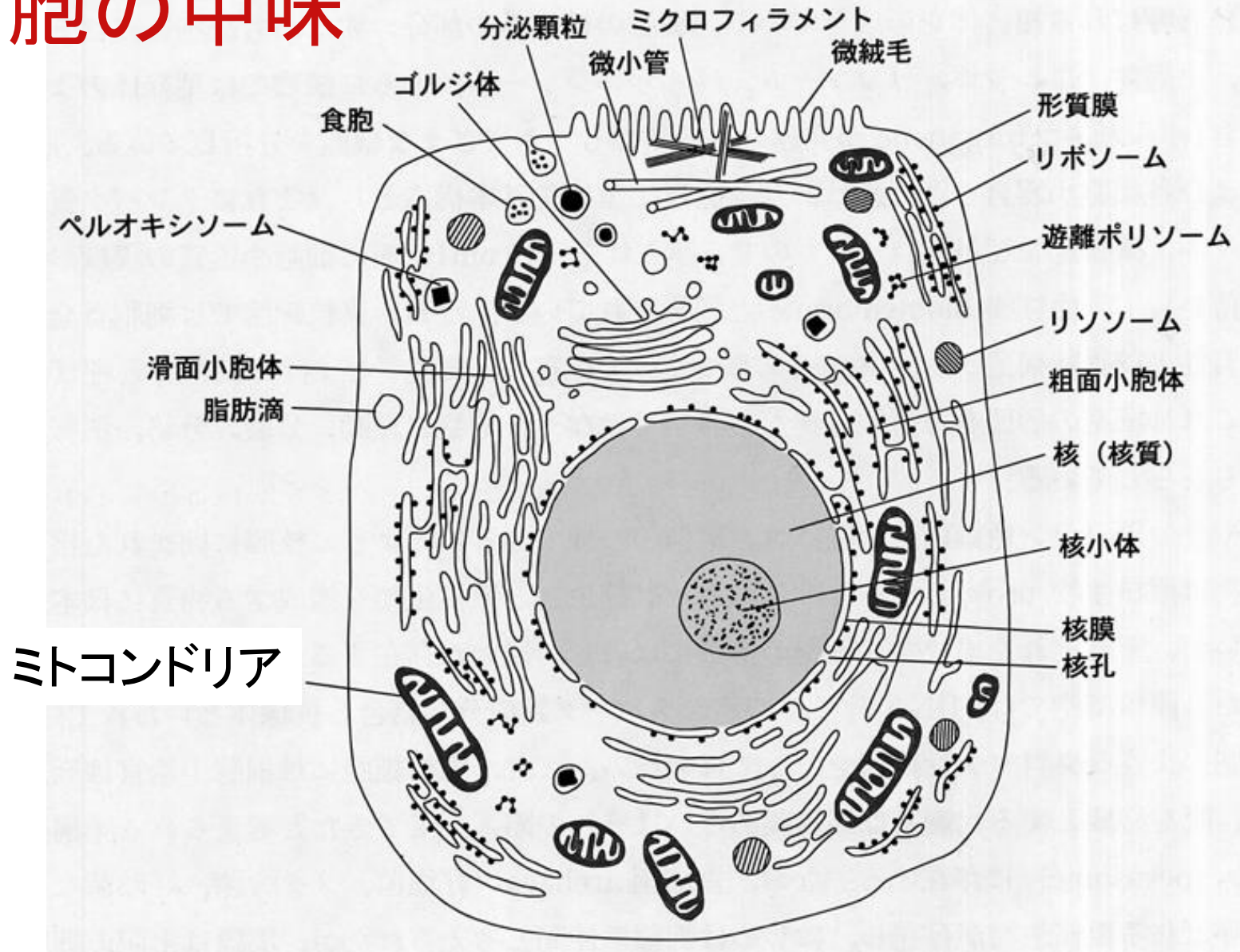
ミトコンドリア病の発 見から現状まで

日本医科大学名誉教授

順天堂大学大学院客員教授

太田 成男

細胞の中味



人間は60兆個の細胞から成り立っている

ミトコンドリアの電子顕微鏡写真(断面図)



ATPはエネルギー通貨

ただし、貯金はできない。

1. 運動
2. 臓器の活動
3. 熱の発生
4. 神経活動
5. 吸収と排出
6. 合成 (DNA、RNA、蛋白質、その他)
7. 修復 (生物は完全な機械ではなく、
修復しながら使う)
8. その他、すべての活動

ミトコンドリアでは、
ATPを合成する

澱粉

ぶどう糖

酸素を必要としない
エネルギー合成

蛋白質

アミノ酸

酸素を必要とする
エネルギー合成
(ミトコンドリア)

脂肪酸

脂肪

多彩なミトコンドリアの役割

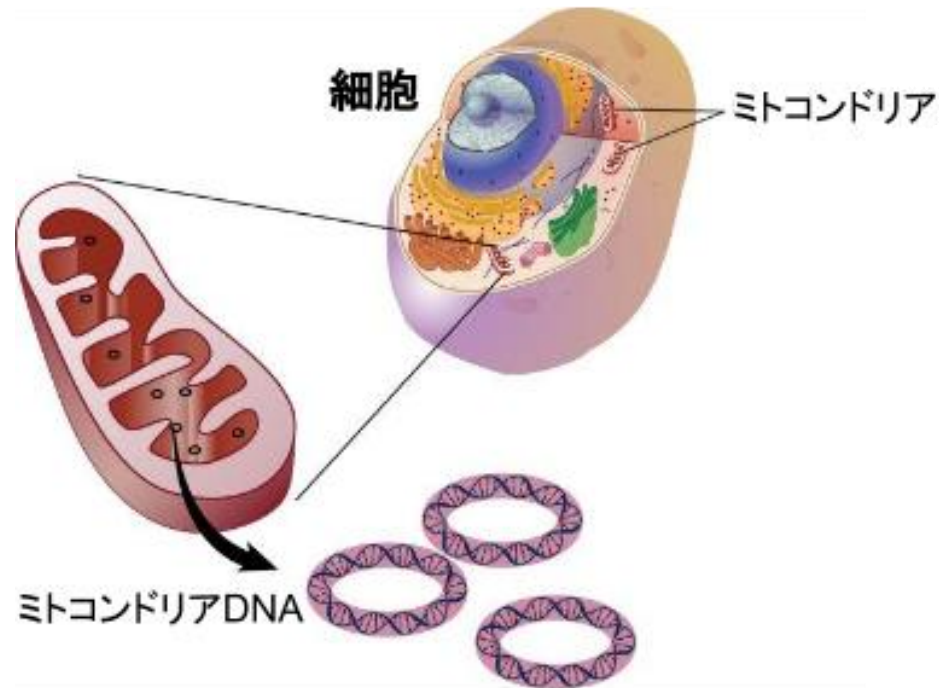
エネルギー代

謝

- (a) アポトーシスの実行・制御
- (b) 活性酸素の放出
- (c) 自然免疫・炎症の制御
- (d) 熱の発生(肥満との関連)
- (e) Caの貯蔵(シグナル伝達との関連)
- (f) 尿素合成によるアンモニアの無毒化
- (g) ウリジン合成、RNA合成、DNA合成との関連
- (h) ヘムの合成、鉄の代謝
- (i) ステロイドの合成
- (j) アルデヒド代謝:ミトコンドリアのALDH2

ミトコンドリア

(www.genome.govよりPDのものを改変)



ミトコンドリアゲノム(遺伝子群):

16,500塩基対の100倍~10,000倍

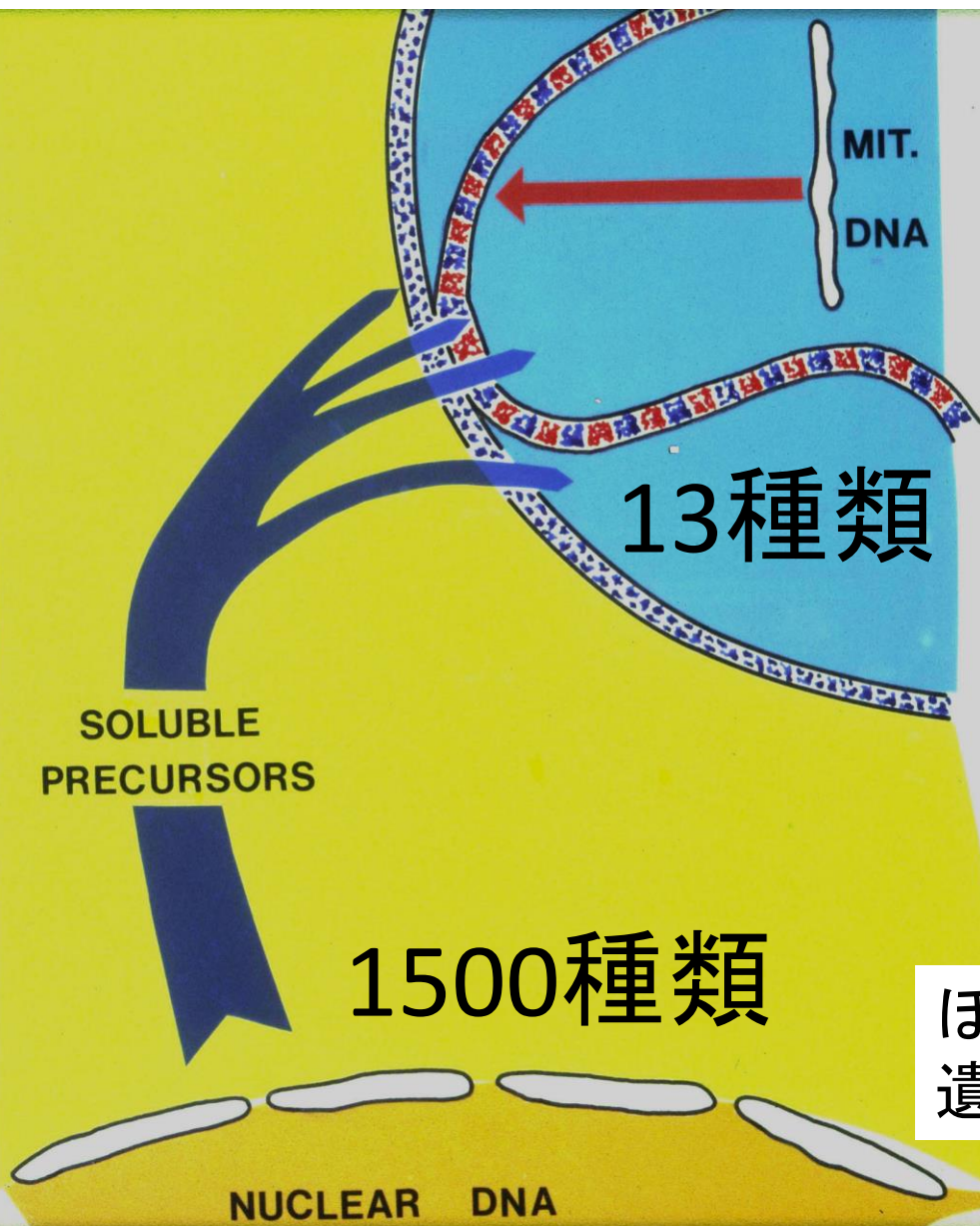
遺伝子:タンパク質13種類;tRNA22種類;rRNA2種類

核ゲノム(遺伝子群):

3,000,000,000塩基対の2倍

遺伝子:タンパク質23,000種類;miRNA 1,000以上

ミトコンドリア蛋白前駆体の膜透過



13種類以外の1500種類の蛋白質はミトコンドリアの外でつくられ、ミトコンドリア内へ輸送され、複合体を形成する。

ほとんどのミトコンドリア蛋白質の遺伝子は核にある

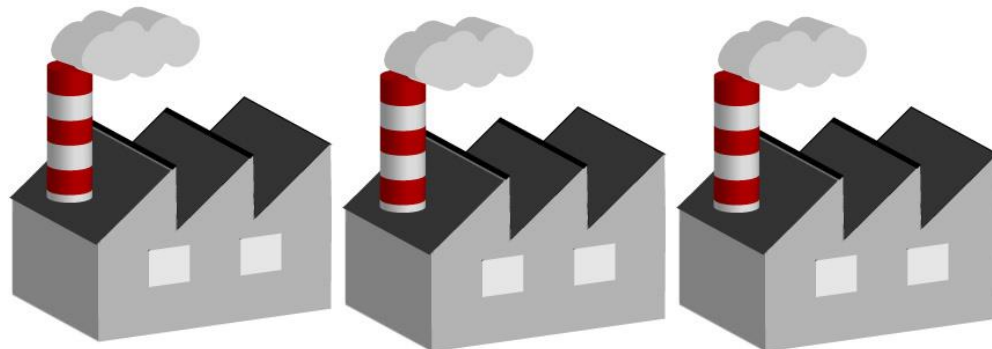
ミトコンドリアから活性酸素が放出されるが、
ミトコンドリアが多いと
活性酸素の発生は少なくなる。

ミトコンドリアを増やすことは重要

時には無理をして生産

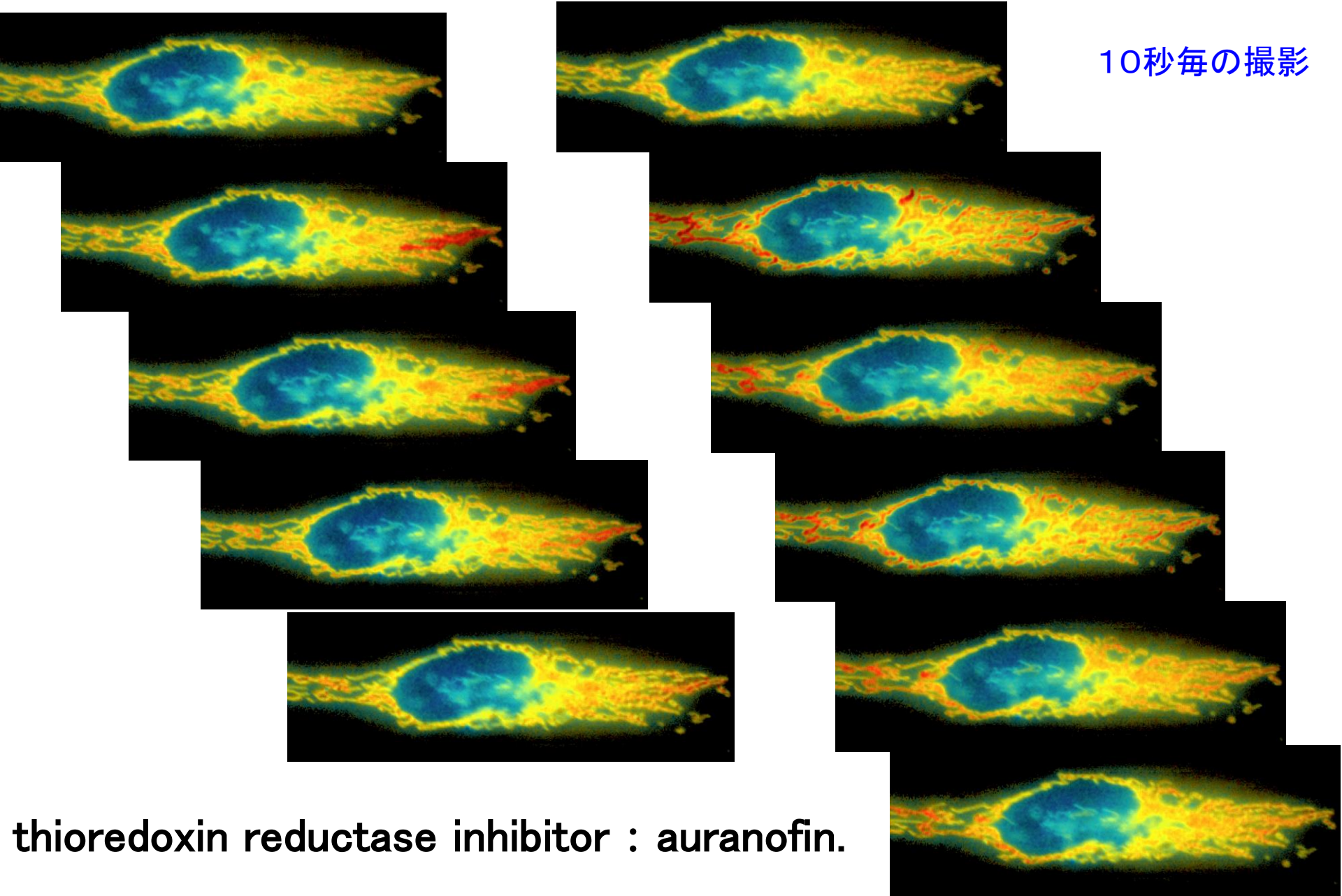


工場を多く設置すると負担が少ない



ち Hydrogen peroxide sensor “HyPer”

10秒毎の撮影



thioredoxin reductase inhibitor : auranofin.

ミトコンドリア病の発見(1980~1983)と体系化

NEUROLOGICAL PROGRESS

Mitochondrial Myopathies

Salvatore DiMauro, MD, Eduardo Bonilla, MD, Massimo Zeviani, MD, Masanori Nakagawa, MD,
and Darryl C. DeVivo, MD

Mitochondrial myopathies are clinically heterogeneous disorders that can affect multiple systems besides skeletal muscle (*mitochondrial encephalomyopathies* or *cytopathies*) and are usually defined by morphological abnormalities of muscle mitochondria. There are a few distinctive syndromes, such as the Kearns-Sayre syndrome; myoclonus epilepsy with ragged-red fibers; and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Biochemically, mitochondrial myopathies can be divided into defects of substrate utilization, oxidation-phosphorylation coupling, and the respiratory chain. Because mitochondria have their own DNA and their own translation and transcription apparatuses, mitochondrial myopathies can be due to defects of either a nuclear or mitochondrial genome and can be transmitted by mendelian or maternal inheritance.

DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC: Mitochondrial myopathies.
Ann Neurol 17:521-538, 1985

ミトコンドリア病の分子生物学

—ミトコンドリア脳筋症とミトコンドリアをめぐる諸問題

太田成男

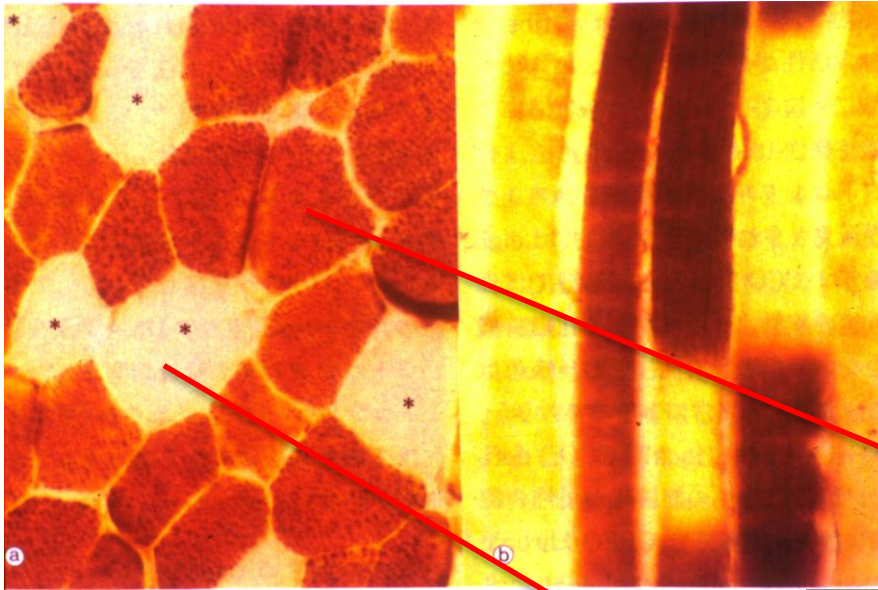
ミトコンドリア異常による疾患が注目を浴びている。ミトコンドリアの形態異常が観察され、酵素活性測定法や免疫化学的手法によって、欠損酵素が同定されている。臨床症状は複雑多岐にわたり、ミトコンドリアの形態変化や酵素活性の変化と症状を対応づけることは難しい。細胞間あるいは組織間でモザイク状に酵素欠損がみられ、同一患者でも異常と思われる酵素活性自体が経時変化するなど、ミトコンドリアの特性に基づく現象がみられる。ここでは、ミトコンドリア DNA の遺伝様式や多型、均一性、そのほかミトコンドリアに特徴的な挙動を述べ、発症する原因を分子生物学的に考察する。

Mitochondrial Biogenesis:
Mechanism Pathology
East-West Center Hawaii
Dec. 4-6, 1989



Mitochondrial Biogenesis: Mechanism Pathology
 EAST-WEST CENTER · December 4-6, 1989

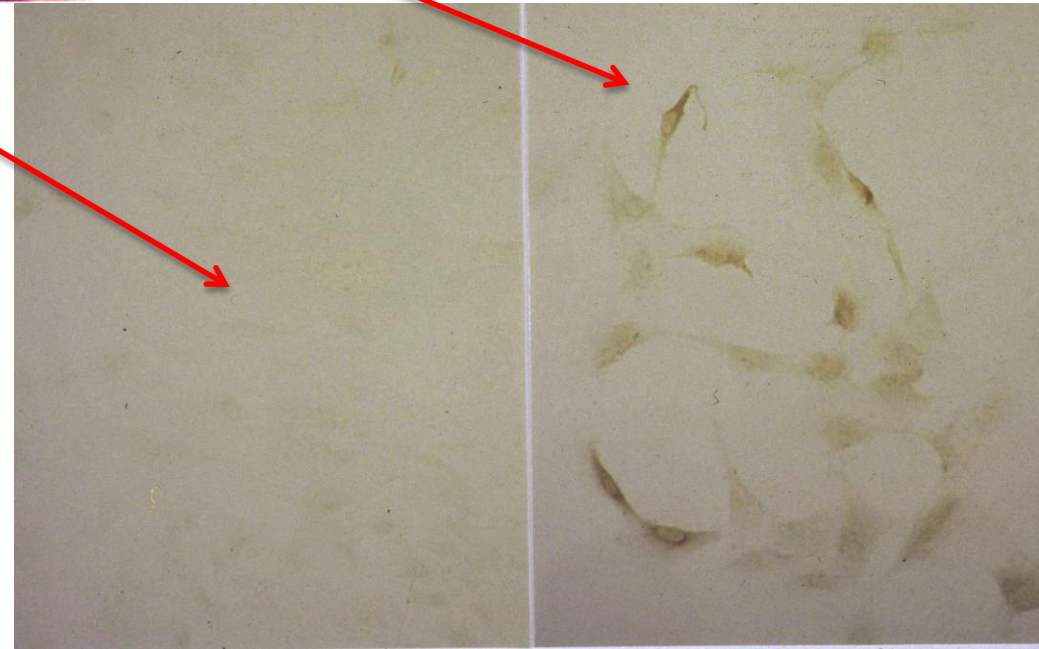
ミトコンドリア病

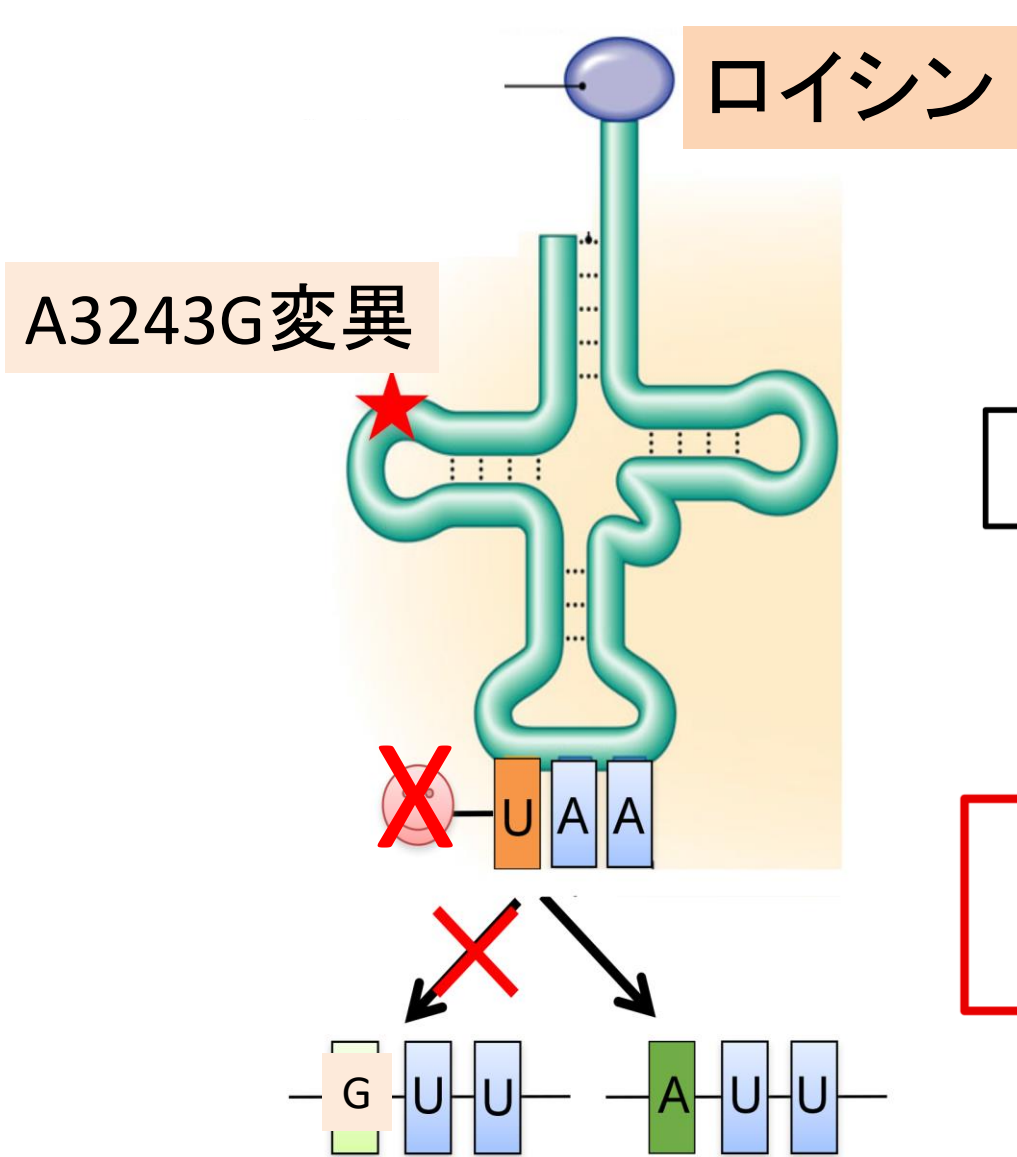


シトクロム酸化酵素
モザイク状の酵素活性欠損

SV40DNA導入により筋細胞を不死化
ミトコンドリア酵素活性のあるクローンと
活性のないクローンの分離に成功

ミトコンドリア遺伝子の
全塩基配列の決定





A3243G変異



タウリン修飾欠損



ミトコンドリア蛋白
合成障害

代表的なミトコンドリアDNA変異

3243変異

→MELAS・CPEO・
MERRF・Leigh

3271変異

→MELAS

tRNA-Leu

3460変異

→LHON

8344変異

→MERRF・Leigh

HSP

12S

D-loop

LSP

OH

cyt b

14484変異

→LHON

13513変異

→MELAS・Leigh

11778変異

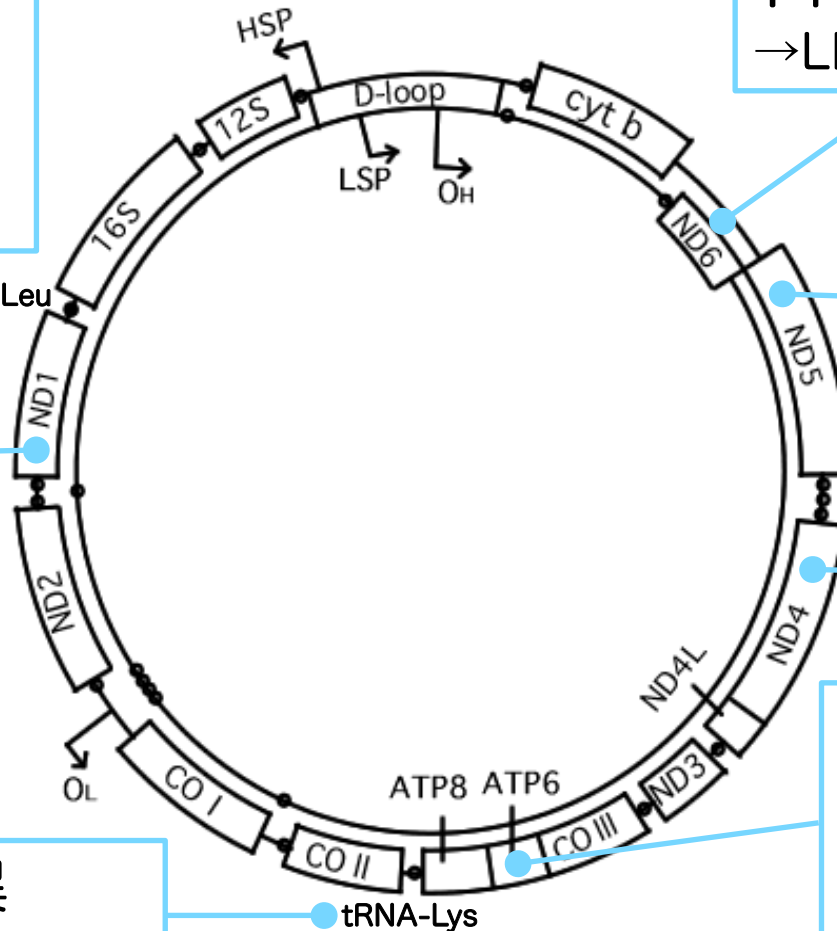
→LHON・Leigh

8993変異

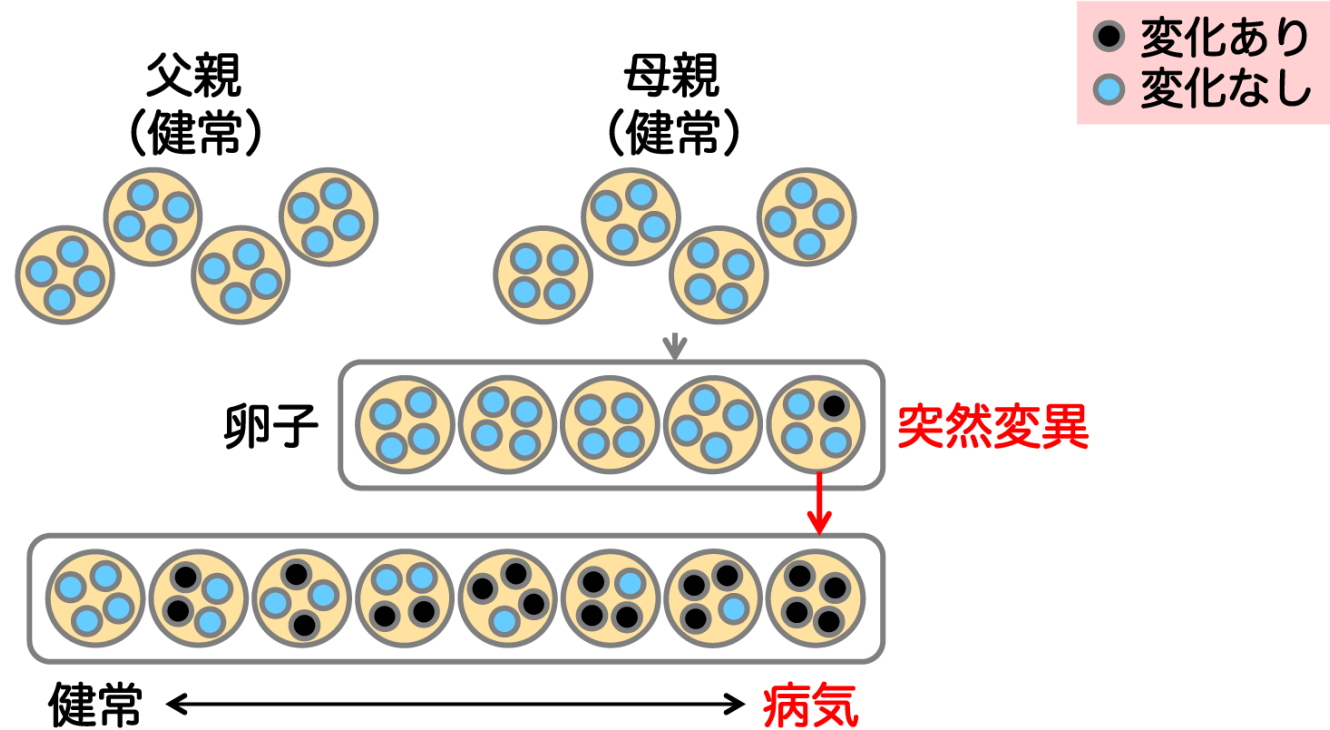
→Leigh

9176変異

→Leigh

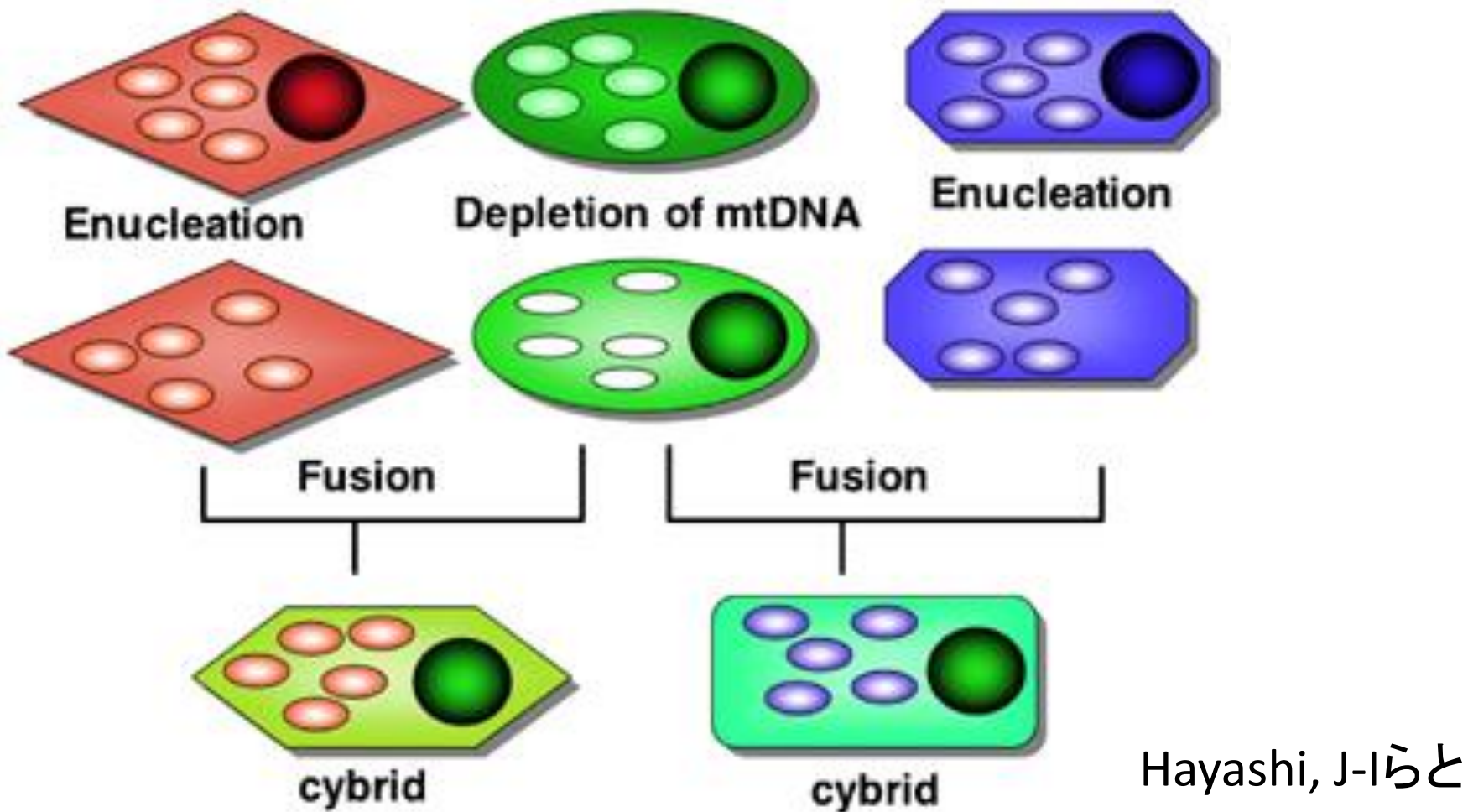


ミトコンドリアDNAの突然変異



- ・ 少なくとも出生児200人に1人はミトコンドリアDNA変異をもっている
- ・ 突然変異が生じる確率は10万人に107人 (1,000人弱に1人) である

Hannah, R. et al. AJHG 2008



共通の核をもつ人工細胞
 無限増殖が可能→大量培養

ミトコンドリア異常は 母系遺伝するとは限らない

1. 核遺伝子の変異
2. ミトコンドリアDNAを維持する
核遺伝子の変異
3. ミトコンドリアDNAが
突然変異を起こした場合

ミトコンドリア(Mt)呼吸鎖

→ 核とMtの共同作業

Mt由来

病名

マトリックス

内膜

膜間腔

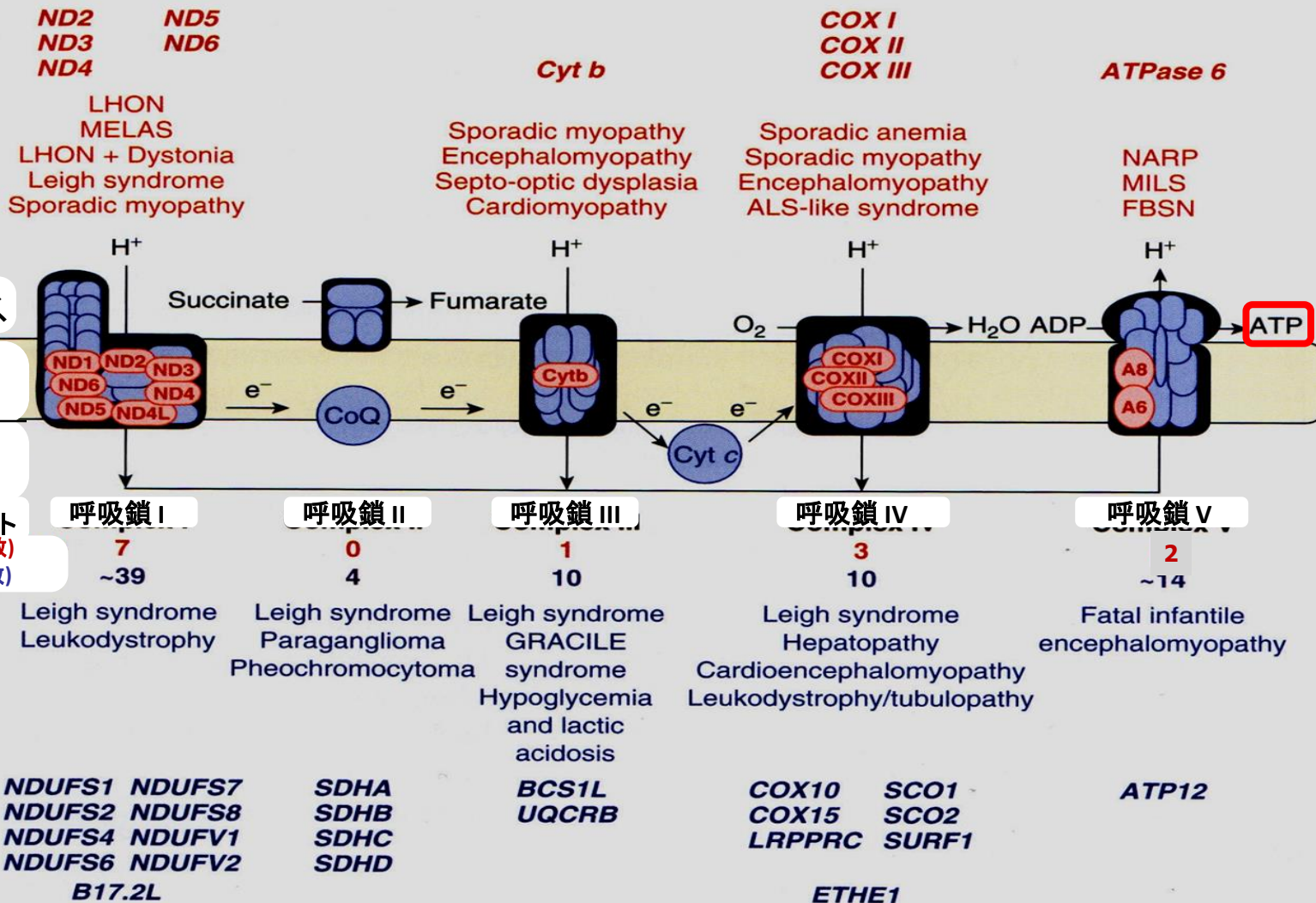
サブユニット

Mt由来(個数)

核由来(個数)

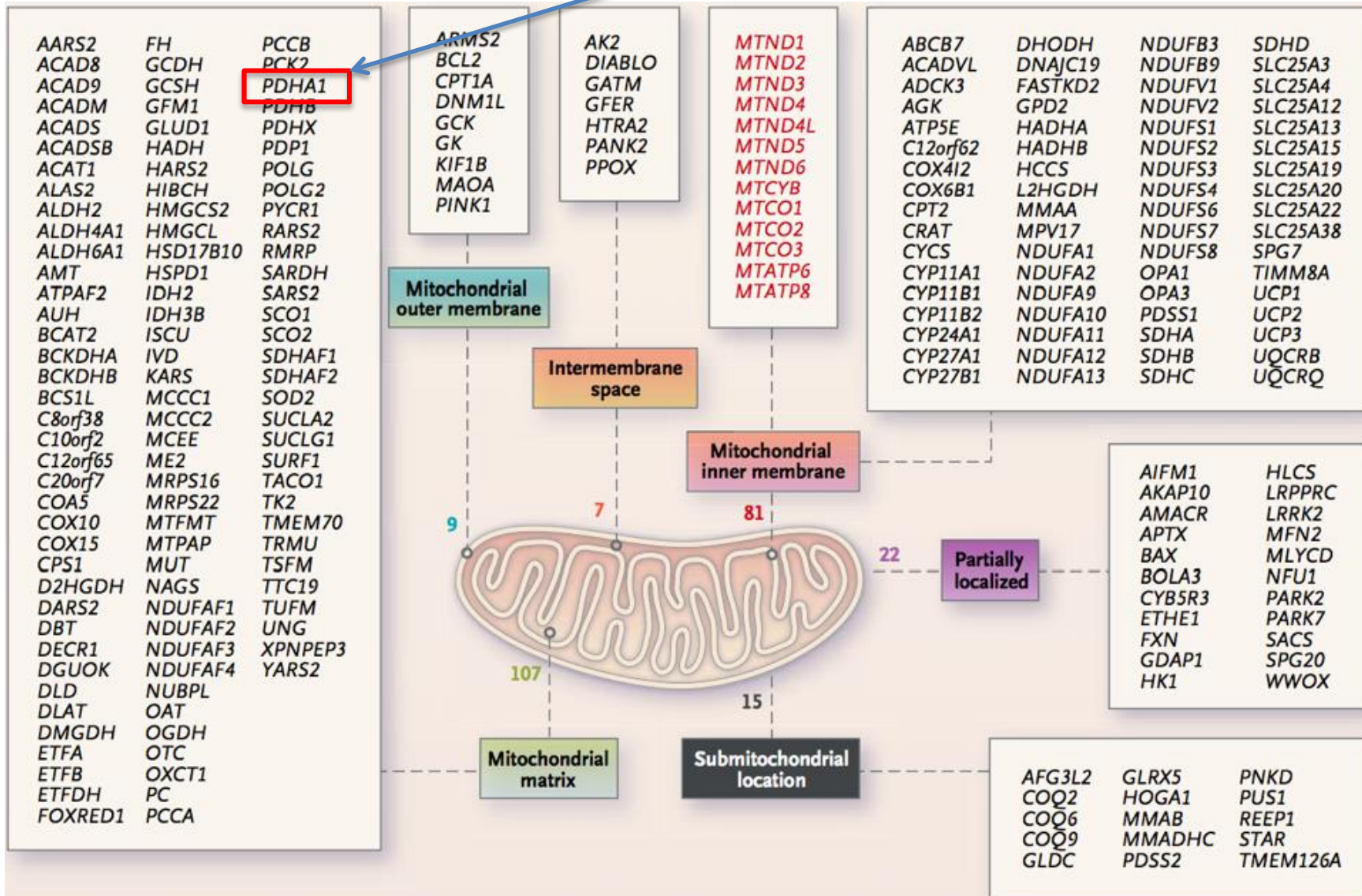
病名

核由来

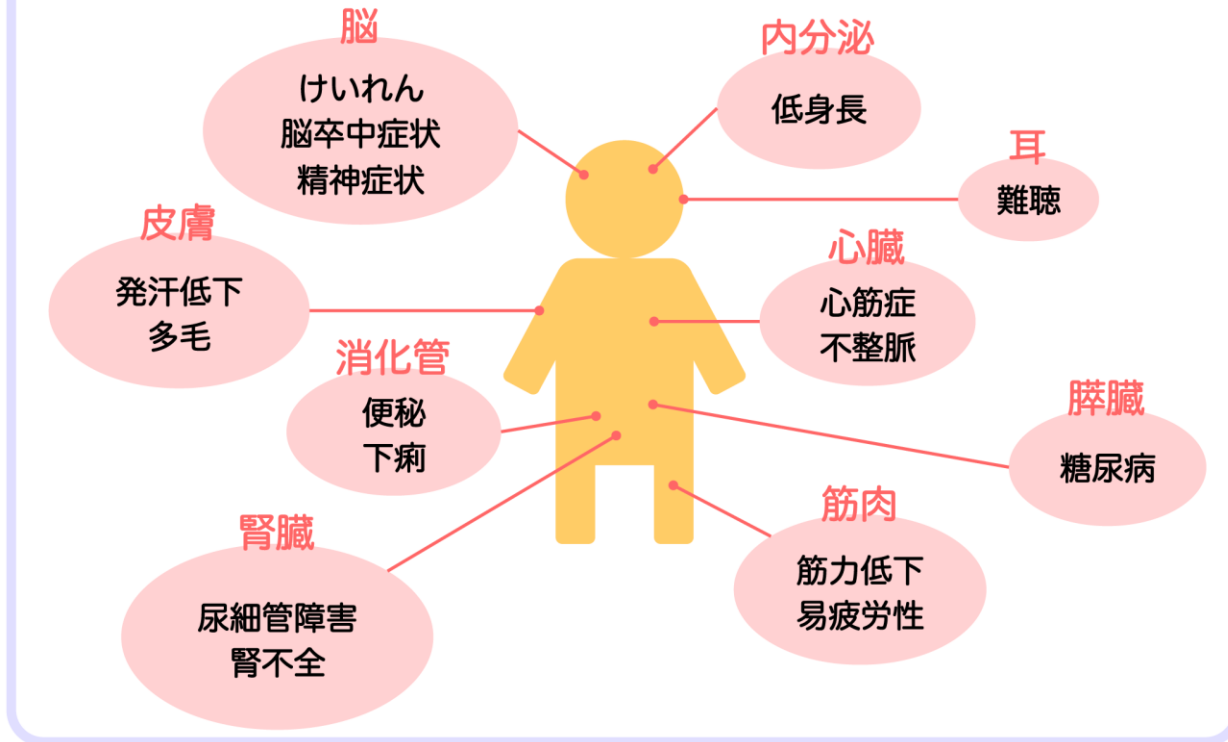


274遺伝子が病因変異として同定 (2017年1月現在)

PDHA1の変異が第1号



ミトコンドリア病の主な症状



ミトコンドリア病ハンドブック(国立精神・神経医療研究センター)より引用

- **ミトコンドリア異常では、**
どのような遺伝形式でも、どの時期にも、どの臓器にも、
どのような症状でも表れる。

Nature Medicine, 16, 625-627 (2010) by Erica Westly



希少疾患から
一般的疾患へ

ミトコンドリア病の研究



病気や老化の原因
としてのミトコンドリア

ミトコンドリア異常では、どの時期にも、どの臓器にも、
どのような症状でも表れる。

いろいろな面でミトコンドリア病は老化の促進に似ている。

我々は誰でも十分ながく生きるとミトコンドリア病で死ぬ。

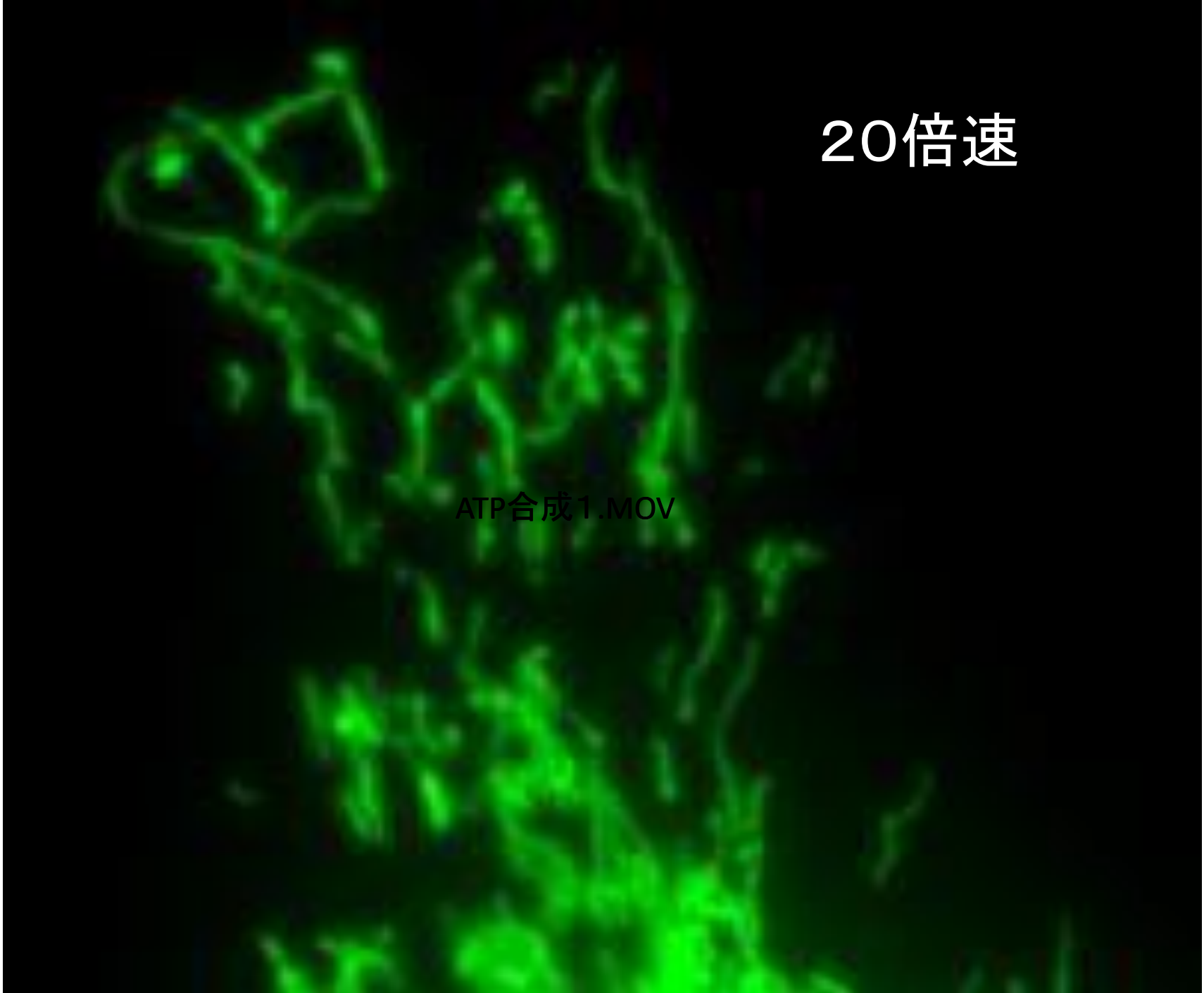
20倍速
緑色がミトコンドリア

GFPを入れてみよるようにした
実際は、緑色ではない。

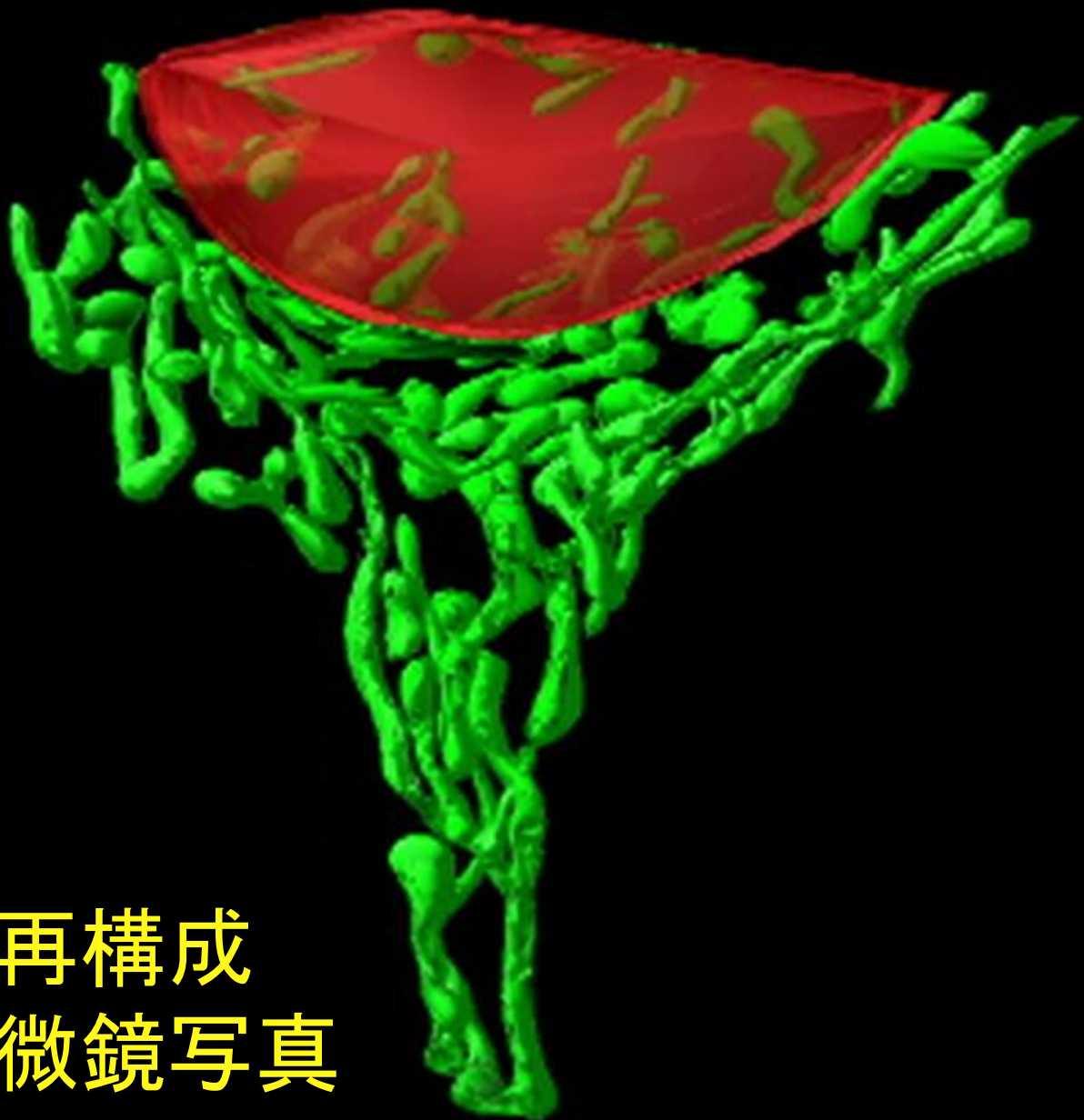


20倍速

ATP合成1.MOV

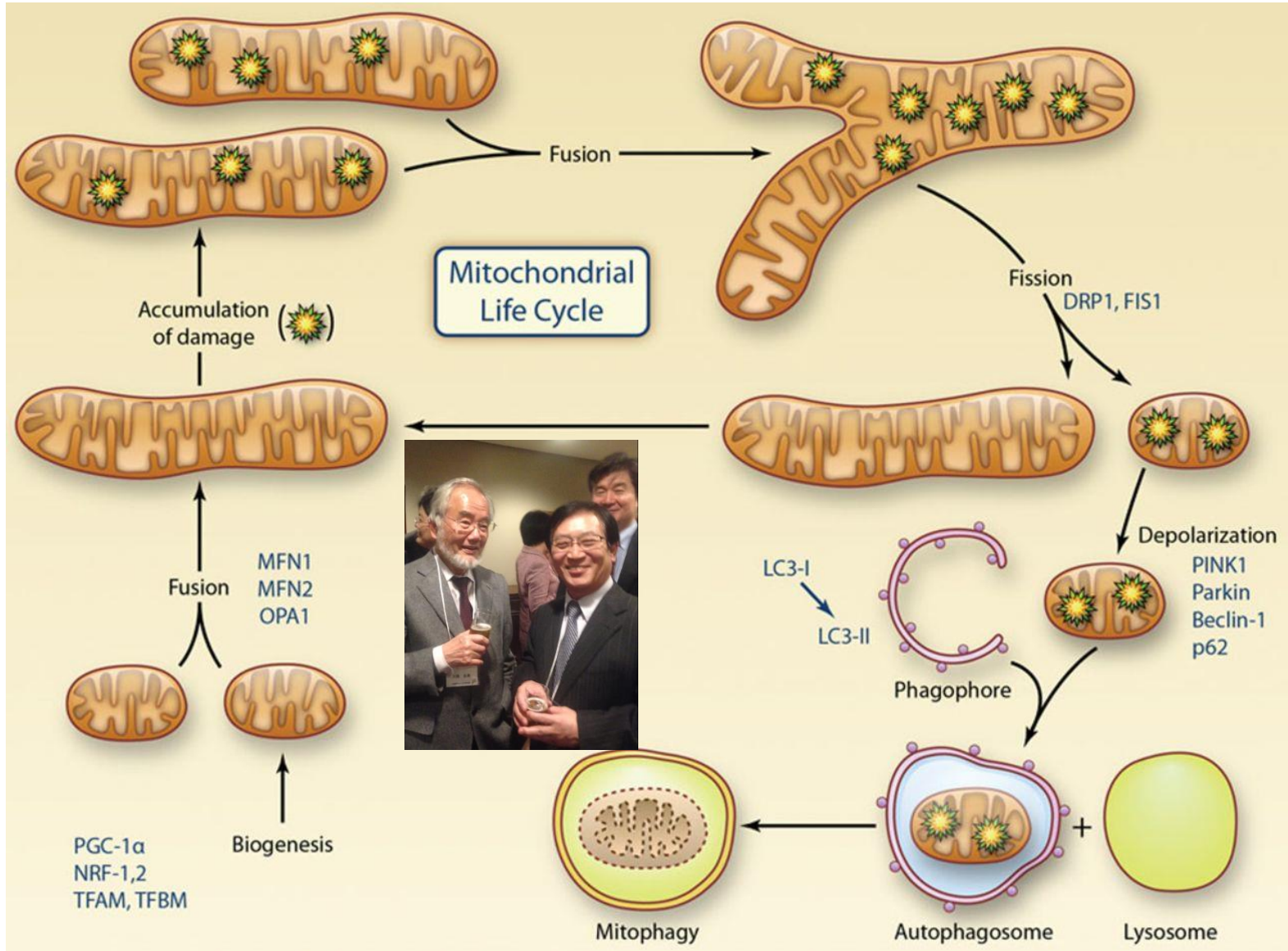


三次元再構成電子顕微鏡写真 赤は核、緑はミトコンドリア



三次元再構成
電子顕微鏡写真

ミトコンドリアの品質保持のためのダイナミクス



オートファジー

インターバル速歩

- ①早歩きは個人の最大体力の70%以上の「ややきつい」と感じる速さで、
- ②1日合計15分以上、週4日以上、5ヶ月間以上実施

3分早歩き
3分ゆっくり



NHKためしてガッテン2015.8.26 22年の歴史ではじめてスタミナを問う



NHKためしてガッテン 2015.8.26

NHK
ためしてガッテン
次回8月26日
夜8:00