

ミトコンドリア遺伝子異常とその治療

葉山 智工

Summary

ミトコンドリアは細胞内のエネルギー供給器官であり、独自のDNAと核ゲノム上の遺伝子の働きで恒常性が維持されている。そのため、先天的・後天的にミトコンドリアDNAやミトコンドリア関連遺伝子の突然変異が存在するとミトコンドリアの機能不全が引き起こされ、ミトコンドリア病を発症する。ミトコンドリアは全身の細胞に存在し、体重の約10%をも占めるため、ミトコンドリア病に対する内科的・外科的根治法はまだ確立されておらず、生命を脅かす重度の症状に対しても対症療法が主となっている。加えて遺伝形式も複雑であり、周産期的再発予測も不十分であることから、全身に対する遺伝子治療や受精卵に対する遺伝子治療が治療法として注目されている。本稿ではミトコンドリアDNA、ミトコンドリア遺伝子異常とその遺伝子治療の最近の知見について俯瞰する。

Key words

ミトコンドリア病
ミトコンドリアDNA
ミトコンドリア補充療法
ミトコンドリアDNAゲノム編集
ミトコンドリアDNAベースエディター

Tomonari Hayama

横浜市立大学附属市民総合医療センター婦人科・
生殖医療センター講師

ミトコンドリアとは

ミトコンドリア(mitochondria)は直径0.5 μ m程度の真核生物の細胞内小器官で、電子伝達系によるADPの酸化的リン酸化によるATPの産生を行い、細胞にエネルギーを供給する。ミトコンドリアは外膜と内膜という2枚の脂質膜に囲まれており、膜の間を膜間腔、内膜の内側をマトリックス、内膜がマトリックスに向かって陥入した構造をクリステと呼ぶ。ミトコンドリアは肝臓、腎臓、筋肉、脳などの代謝の活発な細胞に多く存在し、平均でも細胞質の約40%を占めている。全身では体重の10%になり、ヒト最大の臓器である肝臓の3%をしのごく巨大成分と考えることもできる。

電子伝達系は解糖系の2 ATP生成に続き、グルコース1分子から計36 ATPを生成する。このための諸酵素は内膜と膜間腔に存在し、マトリックス内の基質からエネルギーを取り出している。また、クエン酸回路につながる脂質代謝、蛋白質-アミノ酸代謝、尿素回路、ステロイドやヘムの合成などを含むさまざまな代謝も担っている。細胞のエネルギーの大部分は直接・間接的にミトコンドリアからATPの形で供給されており、ミトコンドリアはさまざまな基質を燃やしてエネルギーを作る「細胞内発電所」の役割を果たしている。ミトコンドリアの起源は好気性細菌でリケッチアに近い α プロテオバクテリアではないかと考えられており、真核生物最大の寄生体として細胞内共生することによって、真核細胞は酸素呼吸の機能を獲得したと考えられている。