



プレスリリース

Press Release

Date : 2017. 12.19

受精卵で父親由来のミトコンドリアのみが オートファジーにより消去される仕組みを発見 —ミトコンドリア DNA はなぜ母方から遺伝するのか—

本研究成果のポイント

- ミトコンドリアは ATP を産生するなどエネルギー代謝の中心として働く細胞内小器官である。
- ミトコンドリアは約 20 億年前に別の細菌が細胞内共生したのと考えられ、独自のミトコンドリア DNA を持っている。
- ミトコンドリア DNA は母方からのみ遺伝（母性遺伝）することが知られているが、その仕組みは永らく不明であった。
- 私たちは 2011 年にモデル生物である線虫を用いて、父親由来（父性）ミトコンドリアが受精後にオートファジー（自食作用）によって選択的に消去されることを発見した。
- 今回、受精卵において父性ミトコンドリア上に集積してその周囲にオートファジーを誘導し、父性ミトコンドリアの消去を促す新たな分子 ALL0-1 と IKKE-1 を発見した。
- ALL0-1 と IKKE-1 は線虫におけるミトコンドリア DNA の母性遺伝に必須であった。
- 本研究は、永らく謎であった母性遺伝の仕組みの解明に迫るものであり、様々な疾患の原因となる不良ミトコンドリアを選択的に分解するメカニズムの解明にもつながると期待される。

【趣旨】

ミトコンドリアはエネルギー産生の中心的役割を担う細胞内小器官（オルガネラ）で、ヒトを含むほとんどの真核細胞に存在しています。このミトコンドリアは、別の細菌が原始真核細胞に取り込まれることにより誕生したと考えられており、核とは別に独自の DNA（ミトコンドリア DNA）を持っています。興味深いことに、性を持つ多くの生物種においてミトコンドリア DNA は母方からのみ遺伝することが知られており、この遺伝形式は母性（片親）遺伝と呼ばれています。しかしながら、なぜ精子由来の父性ミトコンドリアの DNA が消失し、母方のミトコンドリア DNA のみが受け継がれるのか、その仕組みは永らく不明でした。私たちは 2011 年、この現象にオートファジー（自食作用）が関与することを世界で初めて明らかにしました（Science, 2011）。

この度、群馬大学・生体調節研究所・生体膜機能分野の佐藤美由紀准教授と細胞構造分野の佐藤健教授の研究グループは、徳島大学・先端酵素学研究所・藤井節郎記念医科学センターの小迫英尊教授との共同研究により、受精後になぜ父性ミトコンドリアだけがオートファジーにより選択的に消去されるのか、その仕組みの一端を解明しました。私たちは父性ミトコンドリアのオートファジーを引き起こす新たな分子 ALLO-1 と IKKE-1 を発見し、これら分子が精子から侵入してきた父性ミトコンドリア上に集積することにより、その周囲にオートファジーを引き起こしていることを明らかにしました。また、これら因子による父性ミトコンドリアの消去が、ミトコンドリア DNA の母性遺伝に必須であることも明らかにしました。本研究により、永らく謎であったミトコンドリア DNA の母性遺伝の仕組みが明らかになるだけでなく、様々な疾患の原因となる不良ミトコンドリアの選択的分解の仕組みの解明にもつながるものと期待されます。

本研究成果は英国科学誌「Nature Cell Biology」に掲載されました。

公開期日等

英国科学誌「Nature Cell Biology」

論文名：The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*.

論文著者：Miyuki Sato, Katsuya Sato, Kotone Tomura, Hidetaka Kosako and Ken Sato

公開日：2017 年 12 月 19 日 午前 1 時（日本時間）

【背景】

私たちの体を構成する細胞の中には「ミトコンドリア」という細胞内小器官（オルガネラ）が存在します。このミトコンドリアは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である ATP（アデノシン三リン酸）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っています（図 1）。ミトコンドリア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（図 2）。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内部にミトコンドリア DNA を持ち、そこには独自の遺伝子がコードされています。これは約 20 億年前に私たちの細胞の祖先となる原始真核細胞が別の細胞である好氣的細菌を内部に取り込むことによりミトコンドリアが獲得されたからだと考えられています。ヒトを含む多くの性を持つ動植物では、ミトコンドリア DNA は必ず母親（片親）からのみ遺伝することが知られており、この現象は“母性遺伝”と呼ばれています。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（図 3）。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いるのに、なぜ精子由来の父性ミトコンドリア DNA が消失し、卵子由来の母性ミトコンドリア DNA 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。私たちは線虫 *C. elegans* という生物を用いることにより、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；昨年大隅良典栄誉教授がノーベル賞を受賞された研究）という仕組みによって選択的に食べられ、細胞内から除去されることを明らかにしました（図 4）。またそれにより、受精卵において母性ミトコンドリアとその DNA 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（Science, 2011）。このオートファジーでは精子由来の父性オルガネラが選択的に消去されることから、この現象をアロファジー（非自己（allogeneic）オルガネラのオートファジー：allophagy）と命名しました。

【研究成果】

本研究では、受精卵において父性ミトコンドリアがどのように識別されオートファジーに導かれているのか、その仕組みについて解析を行いました。まず線虫を用いてアロファジーに影響を及ぼす遺伝子の探索を行いました。その結果、IKKE-1 というタンパク質リン酸化酵素（タンパク質にリン酸を付ける酵素）の遺伝子が働かなくなるとアロファジーが起きなくなることを発見しました（図 5）。IKKE-1 は哺乳類の TBK1/IKK ϵ ファミリーに似た酵素（ホモログ）でした。哺乳類の細胞が細菌やウイルスに感染すると自然免疫という防御の仕組みが活性化しますが、TBK1/IKK ϵ はこの自然免疫で働く重要な因子として知られています。本研究により、線虫においては TBK1/IKK ϵ のホモログがアロファジーで働くことが初めて明らかとなりました。続いて、IKKE-1 に結合する因子を探索したところ、ALLO-1（Allophagy-1 と命名）という新たな因子を同定しました（図 5）。この遺伝子を働かなくした場合にもアロファジーが起こらず、父性ミトコンドリア DNA が子に遺伝するようになりました。また、IKKE-1 と ALLO-1 は受精後の非常に早いタイミングで父性ミトコンドリア上に集積し、その後にオートファジーが起きる様子が観察されました。ALLO-1 はオートファジーを制御する因子である LGG-1（LC3/Atg8）と直接結合する能力があったことから、ALLO-1 が父性オルガネラの周辺にオートファジー制御因子をリクルートする役割を果たしていることが明らかとなりました。さらに、ALLO-1 は IKKE-1 依存的にリン酸化の付加を受け、このリン

酸化がオートファジー活性に重要であることも判明しました（**図 5**）。一方で、昨年アメリカの Xue らのグループが、受精後には父性ミトコンドリアの構造が壊れ始め、正常な機能を失うことを報告しています。私たちは、さらにこの父性ミトコンドリアがユビキチン化されることを見出しました。ユビキチンは分解を受けるべきタンパク質や細胞内構造に付加され、分解の「目印」として働く分子です。また、ALL0-1 はユビキチンを認識して父性ミトコンドリアに移行すること、細胞内において人為的にユビキチンを蓄積させるとそこに ALL0-1 が集まりオートファジーを誘導することも判明しました。以上のことから、受精後に父性ミトコンドリアが壊れてユビキチン化されると、そこに IKKE-1 と ALL0-1 がリクルートされ、さらに ALL0-1 を介してオートファジー制御因子が集積することによって、父性ミトコンドリアだけが選択的に食べられることが明らかとなりました（**図 6**）。

【社会的意義とこれからの展望】

近年、神経変性疾患やがんの組織、老化した細胞などでミトコンドリア DNA の変異が報告されており、ミトコンドリア DNA の変異とそれに伴うミトコンドリアの機能不全がさまざまな病態と関連する可能性が示唆されています。特にパーキンソン病においては家族性パーキンソン病の原因遺伝子の解析から、異常ミトコンドリアをオートファジーで分解する品質管理の破綻が神経細胞死を引き起こすのではないかと考えられるようになってきました。しかし、異常ミトコンドリアの選択的オートファジーの分子メカニズムは未解明な点が多く残されています。父性ミトコンドリアの排除も一種のミトコンドリア品質管理である可能性があり、本研究はこのような病態の理解にもつながると期待できます。また、IKKE-1 や ALL0-1 の働きをコントロールすることでオートファジー活性を人為的に操る方法が開発できるかもしれません。今回、線虫で発見された IKKE-1 は哺乳類が細菌等に感染した際に活性化される自然免疫系を制御する遺伝子のホモログであることから、父性ミトコンドリアの分解・除去の仕組みはこのような異生物排除メカニズムの原型なのかもしれません（**図 7・8**）。

【用語の説明】

オートファジー（自食作用）：細胞内の一部（タンパク質や細胞内小器官）を膜で取り囲んで、その内容物を消化する仕組み。大隅良典博士はこの仕組みの解明で昨年ノーベル賞を受賞。

❖ ミトコンドリアとは

- ◆ 細胞内の**エネルギー代謝で中心的役割**を持つ細胞内小器官
- ◆ **進化の過程で細菌が細胞内に共生**した結果できた細胞内小器官



核 DNA とは別の独自の遺伝子
(ミトコンドリア DNA)を持つ

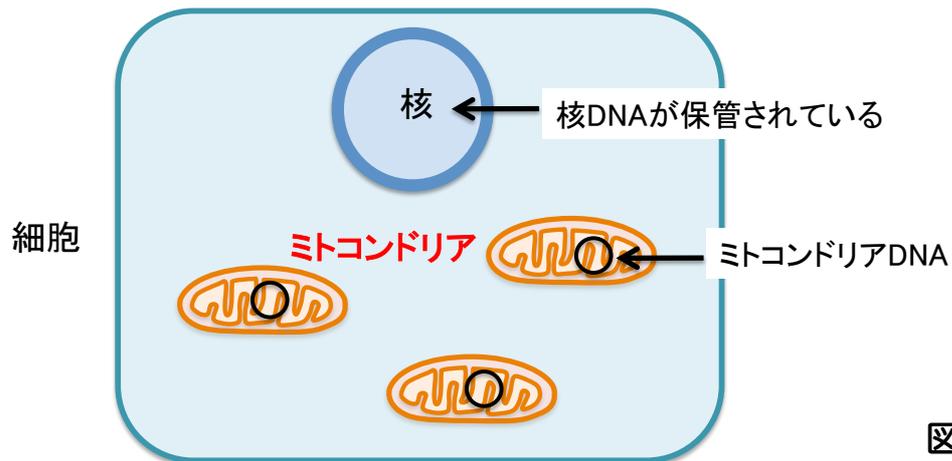


図1

❖ ミトコンドリアと病気の関係

ミトコンドリアDNAの変異（異常）と病気

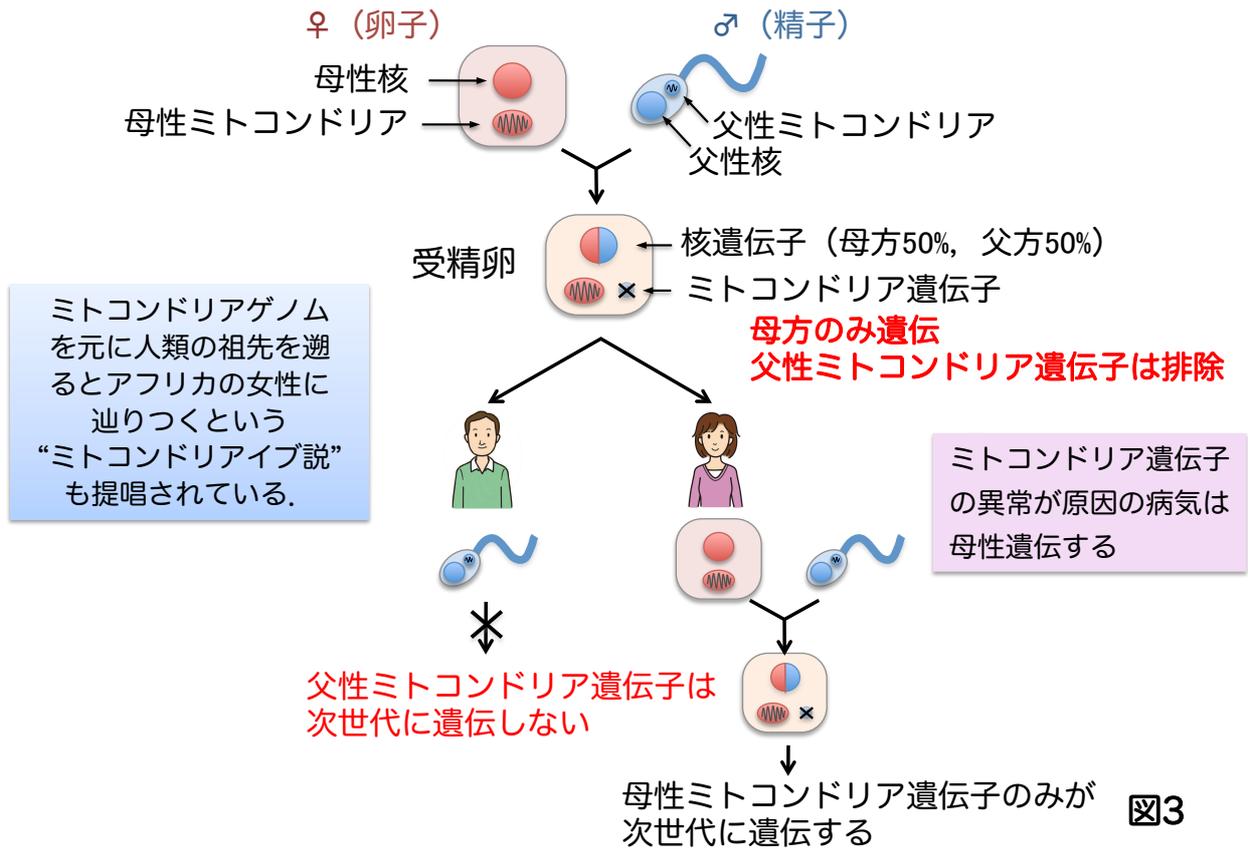
- ミトコンドリア遺伝子病（全身の神経や筋の異常を伴う）を引き起こす
- 糖尿病、神経変性疾患（アルツハイマー病・パーキンソン病など）、がんの細胞でもミトコンドリアDNAの変異が見つかった
- 老化とともにミトコンドリアDNAの変異が蓄積するという報告もある

ミトコンドリアそのものも“品質管理”されている

- ミトコンドリアでは活性酸素が発生しやすく、傷害を受けやすい
- 最近の研究から、機能不全となった不良ミトコンドリアを細胞から除去する仕組みがあることがわかってきた
- この仕組みが正常に働かないことがパーキンソン病の原因と考えられるようになっている

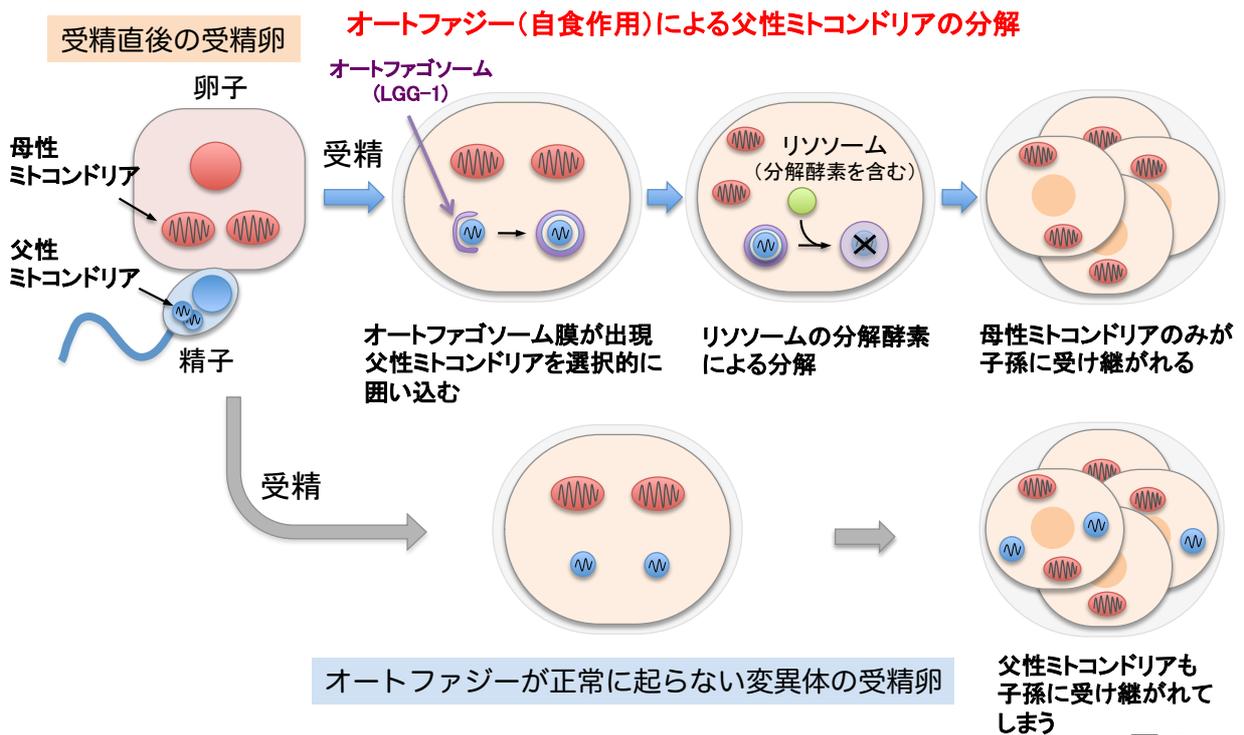
図2

❖ ミトコンドリア DNA は母性遺伝する



アロファジー :

父性(非自己)ミトコンドリアのオートファジーによる選択的分解



❖ 父性ミトコンドリアの分解を制御する因子・IKKE-1 と ALLO-1 の発見

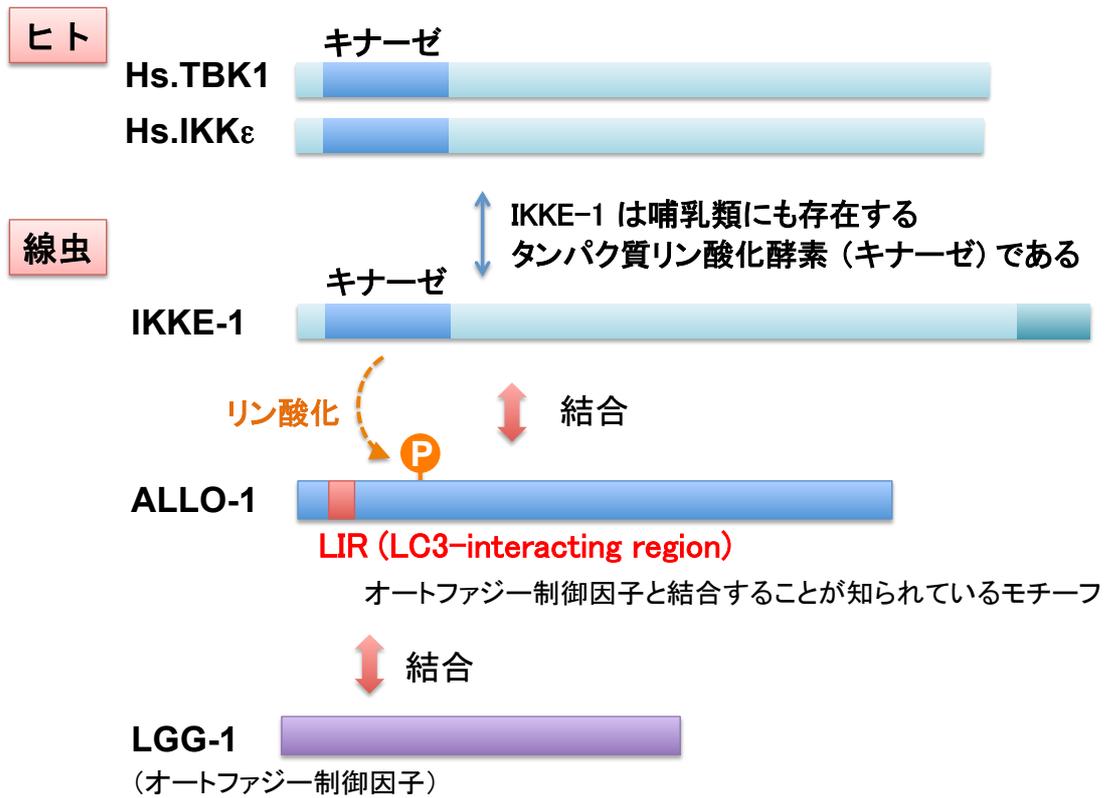
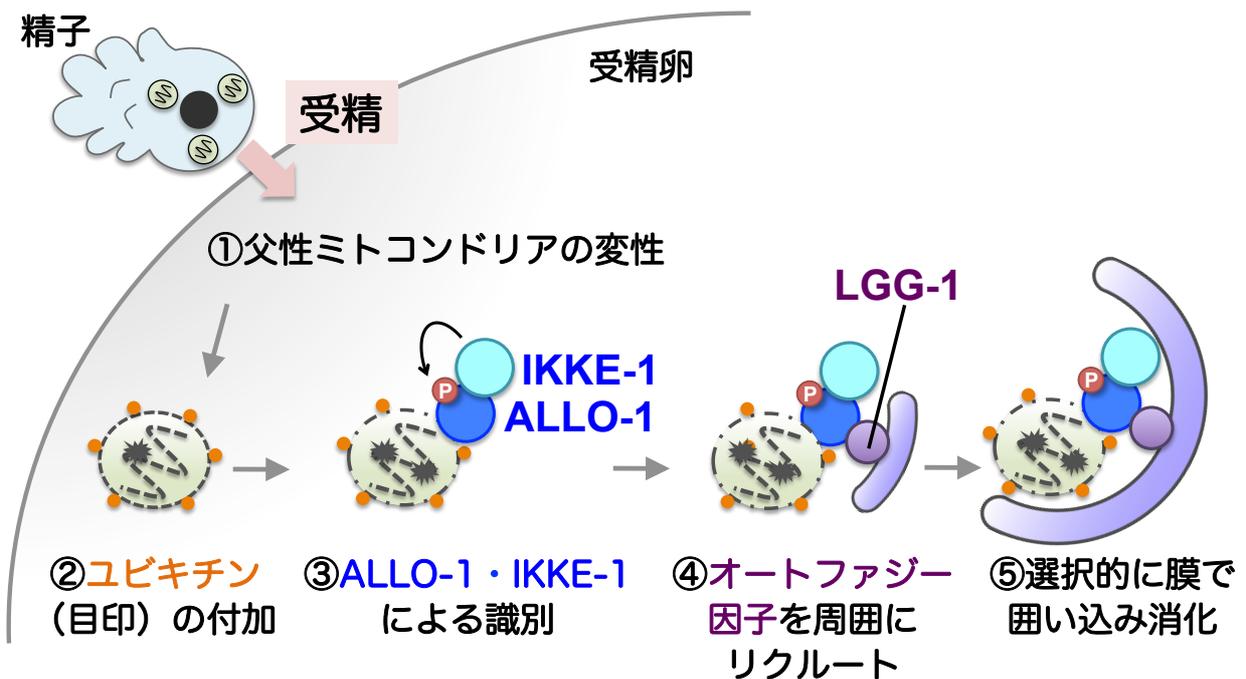


図5

❖ 父性ミトコンドリアの分解・除去メカニズム



ALLO-1・IKKE-1は父性ミトコンドリアを識別して、オートファジーへ導く役割をしている

図6

❖ 選択的オートファジー経路の類似性

