

ミトコンドリア DNA と 遺伝形質・ミトコンドリア病

ミトコンドリア mitochondria は細胞質に存在する細胞小器官であり、そのおもな機能は好氣的環境下で酸化的リン酸化により ATP を産生することである。この機序には、呼吸鎖電子伝達系の多蛋白酵素複合体 I~V, 2 種類の電子伝達体, コエンザイム Q とシトクロム c が関与している。そのほかにミトコンドリアが細胞内で担う機能には、細胞種特異的な機能(表 e39-1)のほか、プログラムされた細胞死であるアポトーシス apoptosis がある。ミトコンドリア電子伝達系における ATP 産生の効率は、個体全体におけるエネルギーバランスや熱発生に大きな影響を与える。そのうえ、ミトコンドリアは活性酸素種の主要な産生源であり、その産生速度はミトコンドリアにおける ATP 産生と酸素消費とのつながりに関係している。ほとんどすべての細胞では、酸化的リン酸化が通常の活動のための主要なエネルギー供給源となっている。このことを考えれば、ミトコンドリア機能障害があらゆる臓器に影響を及ぼすのは当然のことである(図 e39-1)。それゆえ、さまざまな専門領域の医師がミトコンドリア病患者に遭遇する可能性があり、ミトコンドリア病の存在とその疾患の特徴について知っておく必要がある。

ミトコンドリアが正常に増殖し、機能し、その状態を保つには、数百の蛋白が調和してはたらく必要がある。こうした蛋白のほとんどは核遺伝子によってコードされているため、核ゲノムの遺伝法則とパターンにしたがって親から子へと伝えられる(Part 3「遺伝学と疾患」参照)。核遺伝子にコードされるこれらの蛋白は細胞質で合成され、複雑な生化学的機序を経てミトコンドリア内に運搬され、機能を開始する。ミトコンドリアにも独自のゲノムがあり、1 個のミトコンドリアは数コピーのミトコンドリア DNA (mtDNA) をもっている。mtDNA は 16,569 塩基対からなる環状 2 本鎖 DNA である。mtDNA 配列は合計 37 個の遺伝子を含んでおり、そのうちの 13 個は電子伝達系を構成するミトコンドリア蛋白をコードしている(図 e39-2)。残りの 22 種類の tRNA をコードする遺伝子と、2 種類の rRNA をコードする遺伝子は、mtDNA がコードする 13 種類の蛋白の翻訳にかかわっている。このように、ミトコンドリアの機能は二重の遺伝子制御を受けているため、興味深い遺伝形式をとり、その解明がすすめられている。本章では、ミトコンドリア機能の二重の遺伝子制御のうち、mtDNA に関連した疾患と遺伝形質について

表 e39-1 ミトコンドリアの機能

すべての細胞と組織に共通のもの
酸化的リン酸化
アポトーシス(プログラムされた細胞死)
組織または細胞に特異的なもの
コレステロール代謝
アミノ酸および有機酸代謝
脂肪酸β酸化
性ステロイド合成
ヘム合成
肝臓でのアンモニア解毒
神経伝達物質代謝

論じる。核ゲノムの変異に起因するミトコンドリア病には、(1)核ゲノムの変異により mtDNA の欠失や欠損が起き、ミトコンドリアゲノムに異常が生じる場合、(2)酸化的リン酸化複合体の構成要素やその集合に関与する因子をコードする核遺伝子に変異が起こる場合、および(3)酸化的リン酸化に直接関係する蛋白をコードする核遺伝子に変異が生じる場合、があるが、この詳細については他書を参照されたい。

ミトコンドリア DNA の構造と機能

核外に局在し、環状構造をもつ mtDNA の複製および転写機構は、クロマチン構造により保護された複雑な構造の核遺伝子のそれとはまったく違っている。mtDNA 複製に関しては、少なくとも 2 つの主要なモデルが提唱されている。2 つのモデルのおもな違いは、mtDNA の二重らせんの 2 本鎖の複製が同時に起こるか、連続して起こるか

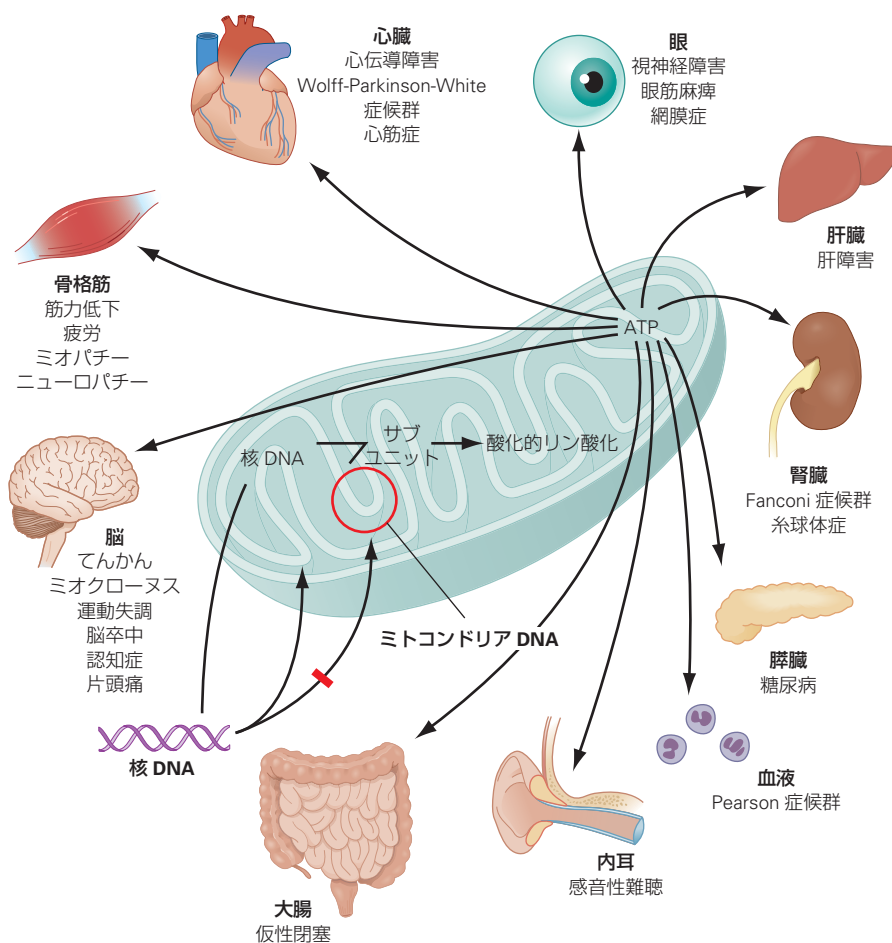


図 e39-1 ミトコンドリア病における二重の遺伝子制御および臓器合併症。(出典: DR Johns: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995 より許可を得て引用)