

報道関係者各位

細胞の初期化により老化もリセットできるかもしれない
～ヒトの加齢に伴うミトコンドリア呼吸欠損の原因に関する新仮説の発表～

研究成果のポイント

1. 加齢に伴う呼吸欠損の原因は mtDNA の突然変異であるとの定説を否定する証拠を得た。
2. 加齢により mtDNA に突然変異は蓄積しないため、mtDNA の突然変異が呼吸欠損の原因ではない。
3. 初期化で呼吸活性が回復するため、突然変異ではなく核のゲノム修飾が呼吸欠損の原因である。
4. グリシン(アミノ酸の一種)添加により呼吸活性が回復するため、老化進行の緩和が可能である。

国立大学法人筑波大学(以下、筑波大学という)生命環境系 林純一特命教授の研究グループは、ヒトの加齢に伴うミトコンドリア呼吸活性低下の原因は、従来言われていた突然変異ではなく、核遺伝子の可逆的変化(ゲノム修飾¹⁾)であることを明らかにしました。

ミトコンドリアは、細胞内のエネルギー工場として知られる細胞小器官で、酸素呼吸により生命活動のエネルギー源となるATPを合成しています。ミトコンドリアには核にある遺伝情報(核DNA)とは別に、独自の遺伝情報(ミトコンドリアDNA; mtDNA)が存在しています。mtDNAに突然変異が生じると、呼吸活性低下によりエネルギー欠乏となり、ミトコンドリア病²⁾という特殊な疾患を発症することが知られています(図1左)。mtDNAの突然変異が原因となるミトコンドリア病の場合は先天的で母親から子どもに遺伝します。

一方、すべての人間の宿命である加齢に伴う呼吸活性低下や老化そのものは、加齢とともに後天的にmtDNAに蓄積する突然変異が原因であるというのが定説(老化ミトコンドリア原因説)になっています(図1右)。しかしこの定説を証明する直接的な証拠はこれまで全く提供されていませんでした。

本研究はこの定説を検証するために若年グループ(胎児から12歳)と老年グループ(80歳から97歳)由来の繊維芽細胞³⁾を使用し以下の3点を明らかにしました(図2、図3)。

- ① 若年グループと老年グループ間で比較すると、老年グループでは確かに呼吸欠損が生じているが、mtDNAに存在する突然変異の蓄積率に有意な差はない。
- ② 加齢に伴う繊維芽細胞の呼吸欠損は、いったんiPS細胞にしてから再度繊維芽細胞にすると回復する。つまりその原因は、突然変異のような不可逆的な変化ではなく、ゲノム修飾のような可逆的な変化であると考えられる。
- ③ 可逆的に発現が変化する原因遺伝子の1つは、ミトコンドリアのグリシン⁴⁾代謝に関係する。そこで、培地中にグリシンを添加したところ、呼吸活性が回復した。この結果から、グリシンの摂取が有効な老化緩和戦略として期待できる。

以上の発見に基づき、「加齢に伴う呼吸欠損の原因は突然変異ではなくゲノム修飾である」という新しい仮説を提案しました。

これは京都大学iPS細胞研究所、理化学研究所、慶応大学医学部、東京大学医学部との共同研究による成果です。

本研究の成果は英国の電子版科学誌「サイエンティフィック・リポート(Scientific Reports)」に、英国時間2015年5月22日午前10時(日本時間22日午後6時)付けで掲載されます。

本研究は、学術振興会の基盤研究Aの支援と、筑波大学概算要求事項「生命の樹」および地球・人類共生科学研究機構からの支援を得ています。

研究の背景

mtDNA に突然変異が生じると、ミトコンドリアの呼吸活性が低下して十分な ATP 合成ができなくなり、ミトコンドリア病という特殊な疾患を発症することが知られています(図1左)。さらに定説とされる「老化ミトコンドリア原因説」によると、私たちすべての宿命である老化現象にも mtDNA 突然変異が関与している可能性が指摘されています(図1右)。

しかし以下の2つの理由から、この定説は再検証されなければなりません。

★理由1:この仮説の根拠はほとんどが間接的な証拠の寄せ集めであり、mtDNA 突然変異と老化との因果関係を直接証明する実験結果はこれまでまったく報告されていない。

★理由2:老化や老化に伴う呼吸活性低下はすべての人間に普遍的に起こることから、老化は突然変異のような偶発的プロセスで起こるとは考えにくい。むしろ、細胞分化をコントロールするゲノム修飾のような、かなり厳密にプログラムされた必然的プロセスであるとも考えられる。しかしこの考え方は、突然変異が原因だとする従来定説に反する。

そこで本研究では、この「老化ミトコンドリア原因説」を検証する目的で以下の研究を行いました。

研究内容と成果

若年グループ(胎児から12歳)の繊維芽細胞株と老年グループ(80歳から97歳)の繊維芽細胞を使用しヒトの老化の仕組みに関して、以下の3点を明らかにしました(図2と図3)。

① ミトコンドリアの呼吸活性を比較したところ、定説通り、老年グループが有意に低下していることを確認しました。しかし、次世代シーケンサーを用いて mtDNA 突然変異の蓄積率を比較したところ、若年グループと老年グループの繊維芽細胞間に有意差は認められませんでした。この結果は、老年グループの繊維芽細胞の mtDNA のほうがより多くの突然変異が蓄積しているわけではないにもかかわらず呼吸活性が低下していることを意味しています。これは、定説と矛盾する結果です。

② そこで、mtDNA の突然変異が原因ではないとすれば、核 DNA の突然変異が原因であるという可能性を検証するために、それぞれのグループの繊維芽細胞をいったん iPS 細胞にすることで初期化し、次にこれらを繊維芽細胞に再分化させてから呼吸活性を比較しました。すると、老化グループの呼吸活性は若年グループのレベルにまで回復していました。このような初期化による呼吸活性の回復は、核 DNA や mtDNA の突然変異が原因であると想定した場合にはあり得ないことです。このことから、加齢に伴う呼吸欠損の原因は、突然変異のような不可逆的な変化ではなく、ゲノム修飾(図4)のような可逆的な変化にあるという新仮説を提案しました。

③ 核 DNA にコードされる遺伝子の網羅的発現解析により、原因遺伝子の1つとして、ミトコンドリア内のアミノ酸代謝(グリシン代謝)に関係する GCAT(glycine C-acetyltransferase)遺伝子を特定しました。この GCAT 遺伝子は、加齢とともに発現量が低下しますが、初期化後の再分化により発現量の回復が観察されました。そこで培養液中にグリシンを添加したところ、加齢に伴って低下していた呼吸活性がかなり回復しました。この結果は新仮説を支持するだけでなく、継続的なグリシン摂取が老化の緩和戦略として有効である可能性も示唆しています。

以上の結果から、従来の定説とは異なる新仮説「加齢に伴う呼吸欠損の原因は突然変異ではなくゲノム修飾である」を提案しました。(図2と図3)。

今後の展開

(1)加齢に伴う呼吸活性低下の原因は、突然変異のような不可逆的な変化ではなく、核ゲノムのゲノム修飾のような可逆的な変化にあることが判明しました。したがって原理的には、私たちの体を構成する細胞を初期化し再分化することができれば、その細胞の若返りも可能になります。

(2)ただし今回の新仮説は、あくまでも繊維芽細胞の呼吸活性低下の仕組みに関するものです。したがって、繊維芽細胞以外の組織における呼吸活性低下、さらには老化現象そのものにもこの新仮説があてはまるかどうかについては今後の研究が必要です。

(3)培養液にグリシンを添加することで呼吸活性が回復したことから、継続的なグリシン摂取は比較的簡単な老化緩和戦略として期待できます。この有効性を証明するために、現在ミトコンドリア内のグリシン合成に関与する GCAT 遺伝子を破壊したマウスを作製中で、今後このマウスへのグリシン投与が呼吸活性回復に有効かどうかを調べる予定です。

参考図

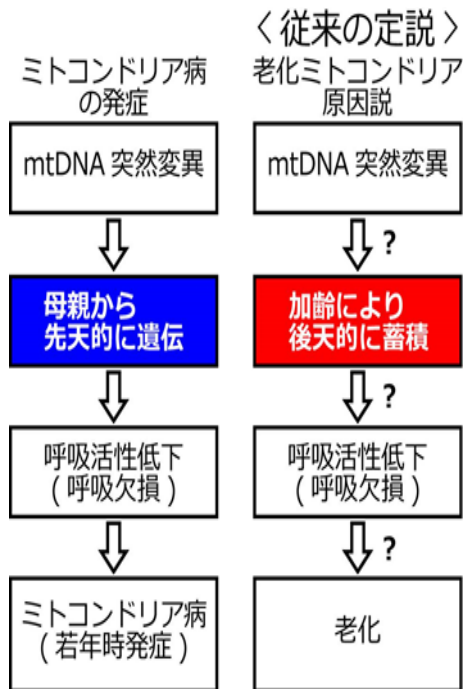


図1 ミトコンドリア病発症の仕組み(左)と老化ミトコンドリア原因説(右)

この仮説では、加齢に伴う呼吸活性低下の原因は mtDNA に蓄積する後天的な突然変異であると主張している。

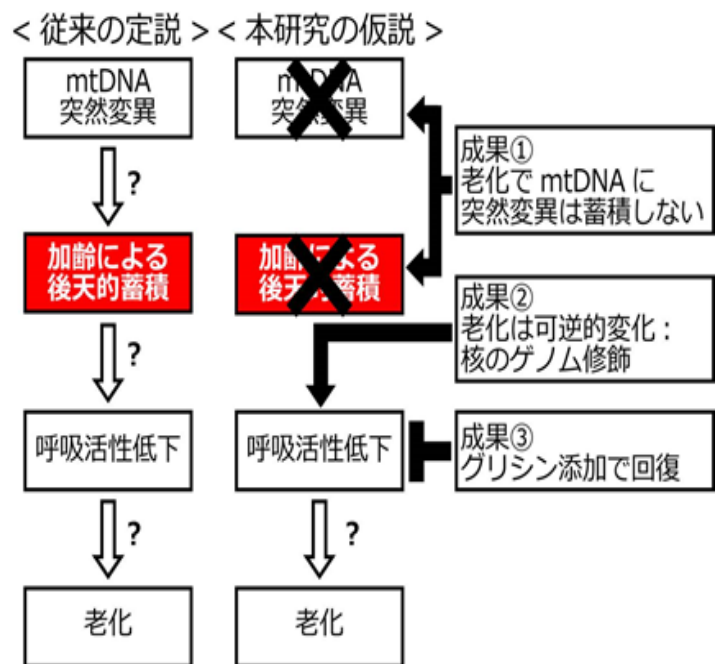


図2 従来の老化仮説(左)と本研究が提案する新しい老化仮説(右)

加齢にともなう呼吸活性低下は、従来の仮説とは異なり、突然変異の蓄積ではなく、核のゲノム修飾という可逆的現象が原因であることを証明した。

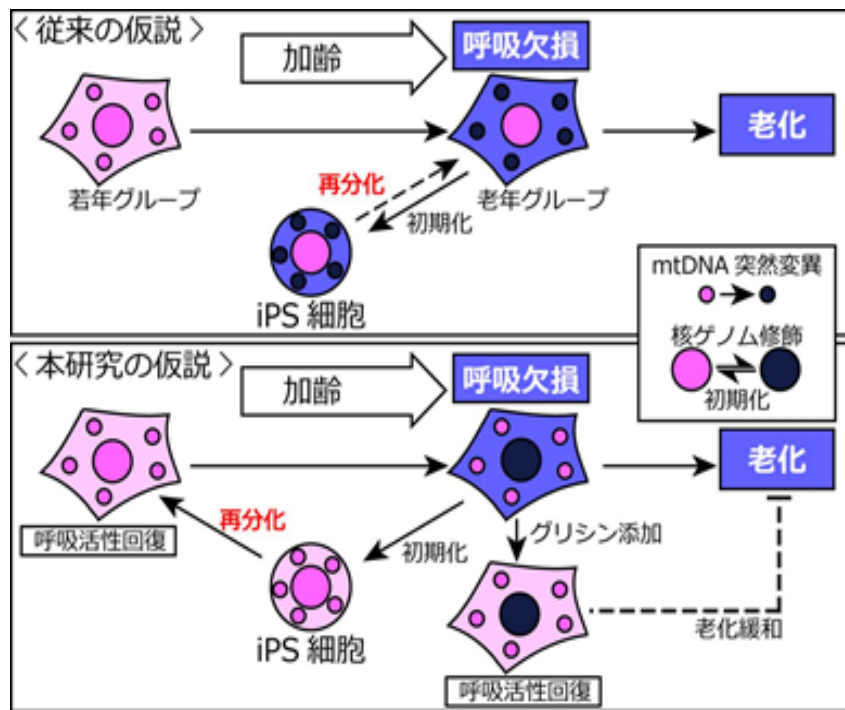


図3 従来の仮説と本研究が提案する新しい老化仮説の模式図

従来の仮説（上図）では加齢に伴う呼吸欠損の原因は mtDNA の突然変異にあると主張する。しかし今回、老化した個体の繊維芽細胞の mtDNA には突然変異が蓄積していないこと、さらにこの繊維芽細胞をいったん iPS 細胞にして初期化し、再び繊維芽細胞に分化させると呼吸機能が回復することを発見した。以上の結果から呼吸欠損の原因は突然変異ではなく核のゲノム修飾にあるという新仮説を提案した（下図）。またこの呼吸欠損はグリシン添加で回復することから、グリシンの継続的な摂取が老化緩和に有効である可能性を示唆している（下図）。

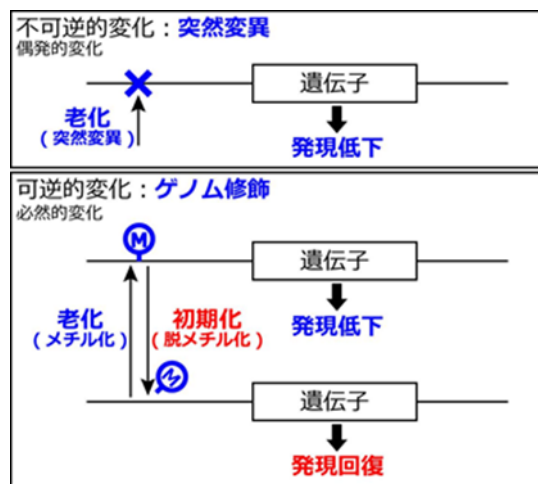


図4 突然変異とゲノム修飾の根本的な違い

遺伝子発現に関与するゲノム領域に突然変異が生じると遺伝子発現は低下する（上図）。また同じ領域がメチル化されても同様に遺伝子発現は低下する（下図）。ただし、突然変異は不可逆的現象で元に戻れないが、メチル化は脱メチル化によって元に戻る可逆的現象である。今回行った初期化は脱メチル化を誘発し、メチル化によって低下した遺伝子発現を回復させる働きがある。

用語解説

- 1)ゲノム修飾(図4): 遺伝子の転写調節領域などが修飾(メチル化)されることで、遺伝子の発現が制御され細胞分化が進行する。突然変異とは異なり、ゲノム修飾はその部分が脱メチル化されることで元に戻すこと(初期化)ができる可逆的な現象である。たとえば、いったん分化した細胞でも iPS 細胞にして初期化することで万能性を回復し、その後の再修飾によってさまざまな細胞に分化させることが可能である。ただしゲノム修飾を受けるのは核ゲノムだけである。
- 2)ミトコンドリア病:ミトコンドリアのエネルギー産生能低下によりエネルギー需要の多い脳や筋肉を中心に脳卒中、知能障害、筋力低下、高乳酸血症などを発症する疾患の総称である。mtDNA の突然変異だけでなく核 DNA の突然変異でも発症するが、母性遺伝する場合は前者に限定される。ミトコンドリア病の定義が曖昧なため正確な発症率は不明である(1万人から10万人に一人の割合で発症する)。
- 3)繊維(線維)芽細胞:ヒトの皮膚など、結合組織を構成する細胞の一つで“継代培養”が可能な細胞。山中伸弥教授が最初に作成した iPS 細胞はヒトの皮膚の繊維芽細胞だった。
- 4)グリシン:アミノ酸の一種。今回の研究結果から、加齢に伴いミトコンドリアにグリシンを供給する核の遺伝子(GCAT, SHMT2)の発現が低下することが明らかになった。これがグリシン欠乏を誘発し、ミトコンドリア内のタンパク質合成系(翻訳系)の律速因子となり、ミトコンドリア呼吸酵素の形成が低下して呼吸欠損になると推察される。グリシンの添加はこの部分を改善するものと思われる。

掲載論文

【題名】 Epigenetic regulation of the nuclear-coded GCAT and SHMT2 genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects

核ゲノムにある GCAT 遺伝子と SHMT2 遺伝子の可逆的調節がヒトの老化に伴うミトコンドリア呼吸活性低下の原因である

【著者名】 Osamu Hashizume, Sakiko Ohnishi, Takayuki Mito, Akinori Shimizu, Kaori Iashikawa, Kazuto Nakada, Manabu Soda, Hiroyuki Mano, Sumie Togayachi, Hiroyuki Miyoshi, Keisuke Okita & Jun-Ichi Hayashi
林純一、橋爪脩、大西彩紀子、三藤崇行、清水章文、石川香、中田和人(以上、筑波大学); 間野博行(東京大学医学部); 三好浩之(理化学研究所、慶応義塾大学医学部); 沖田圭介(京都大学 iPS 細胞研究所)

【掲載誌】 Scientific Reports (2015年5月22日掲載予定)

問い合わせ先

林 純一(はやし じゅんいち)

筑波大学 生命環境系 特命教授

〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1