

2015 年 10 月 30 日

**ミトコンドリア病の新たな原因遺伝子 SLC25A26 を発見
—ミトコンドリア内の S-アデノシルメチオニンの不足によって起こる
ミトコンドリア機能異常を解明—**

【概要】

一般的に、エピゲノム制御として DNA、RNA あるいはタンパク質のメチル化修飾が知られていますが、ミトコンドリアでもそのような修飾が重要な働きをしています。メチル化修飾に必要なメチル基の供与体として SAM(S-アデノシルメチオニン)が重要であり、この SAM をミトコンドリアに運び込むためのトランスポーターがミトコンドリアの膜に存在しています。今回、難治性疾患に指定されているミトコンドリア病患者 3 名に、この SAM トランスポーター(SLC25A26)の遺伝子異常が存在することを、日本(埼玉医科大学)、スウェーデン(カロリンスカ研究所)、ベルギー(アントワープ大学)、イタリア(バーリ大学)の共同研究グループが解明しました。3 患者では、SLC25A26 の遺伝子異常により、ミトコンドリアに SAM を取り込む能力が低下していることを明らかにしました。また、患者におけるミトコンドリア内の SAM の不足は、タンパク質合成、コエンザイム Q10 (CoQ10)合成、リポ酸合成、ミトコンドリア呼吸活性などの様々なミトコンドリア機能異常を引き起こすことが分かりました。SLC25A26 遺伝子異常は新生児期の呼吸機能障害に端を発し、高乳酸血症や筋力低下などを生じ、場合によっては死に至るため、早期の発見と治療が重要であると考えられます。SAM 投与など SAM 代謝を標的とした治療法の確立が今後期待されます。以上のように、今回の研究では、ミトコンドリア内の SAM の不足を介して起こるミトコンドリア病を初めて明らかにしました。

【発表者】 岡崎康司 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門およびトランスレーショナル・リサーチ部門 部門長) 木下善仁 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門 研究員) 神田将和 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター トランスレーショナル・リサーチ部門 助教) 大竹明 (埼玉医科大学 小児科 教授)

【研究の背景】ミトコンドリアは人体のエネルギー分子である ATP を合成する細胞内小器官であり、生命活動に極めて重要な役割を果たします。そのため、ミトコンドリア遺伝子あるいはミトコンドリア機能に関わる核遺伝子の変異は、様々な臓器に異常をきたし、ミトコンドリア病を引き起こします。ミトコンドリア病はおよそ 5000 人に 1 人の割合で発症する最も頻度の高い先天性代謝疾患として知られています。ゲノム解析の発展によりミトコンドリア病原因遺伝子の解明が急速に進んできていますが、ミトコンドリア病の原因遺伝子の多くは未だ明らかになっていないのが現状です。

SAM は生体内でメチオニンとアデノシンより合成されます。主に、DNA、RNA あるいはタンパク質などのメチル化修飾に必要なメチル基の供与体として働くことが知られています。ミトコンドリア内でも RNA やタンパク質のメチル化に関わることが報告されていま

す。また、SAM は CoQ10 やリポ酸の合成経路にも関与することが報告されています。しかしながら、ミトコンドリアにおける SAM の働きの重要性は十分に理解されていませんでした。

【研究の内容】 今回、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの岡崎康司部門長と木下善仁 研究員らは、ミトコンドリア病患者を対象に次世代シーケンサーを用いて全遺伝子の配列解析を行い、SLC25A26 遺伝子の変異を同定しました。また、スウェーデンとベルギーのグループも同様に、それぞれのミトコンドリア病患者の SLC25A26 遺伝子に変異を見つけました。これらの患者では、新生児における呼吸機能障害や筋力低下、高乳酸血症、ミトコンドリア呼吸鎖異常などが共通した症状として観察されました。SLC25A26 遺伝子はミトコンドリア膜において SAM の取り込みを行う SAM トランスポーターをコードしています。イタリアのグループの貢献により、患者に由来する変異を持つ合成 SAM トランスポーターが SAM 取り込み能を失っていることを明らかにしました。また、酵母を用いた実験でも、患者変異を持つ SAM トランスポーターが機能を失っていることを証明しました。SAM はミトコンドリアのリボソーム RNA や特定のタンパク質のメチル化に関わることが報告されていたため、実際にメチル化レベルが変化しているかどうかを調べました。患者由来の細胞や筋組織では、リボソーム RNA とタンパク質ともにメチル化レベルが低下していました。リボソーム RNA はタンパク質合成に重要であることから、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成低下につながるということが分かりました。また、SAM は CoQ10 やリポ酸の合成に関わることから、CoQ10 量と特定のタンパク質に付加されているリポ酸の量を解析しました。その結果、患者において CoQ10 とリポ酸の両方の減少が観察されました。これらのようにミトコンドリアにおける SAM の不足は、様々なミトコンドリア機能に影響を与え、結果としてミトコンドリア機能不全を引き起こすことを解明しました。本研究は、ミトコンドリアにおける SAM の重要性また SAM と疾患との関わりを示した初めての例であり、疾患の理解に極めて重要な発見であると言えます。また、SLC25A26 の遺伝子異常を持つミトコンドリア病患者に対しては、SAM 投与など SAM 代謝を標的とした治療法の確立が今後期待されます。本研究は、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(文部科学省)、科学研究費(文部科学省)、武田科学財団、革新的細胞解析研究プログラム;セルイノベーション(文部科学省)の支援を得て行われました。

この研究成果は日本時間 10 月 30 日に米国人類遺伝学誌(The American Journal of Human Genetics)に発表されます。

《本件に関するお問合せ先》

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

ゲノム科学部門およびトランスレーショナル・リサーチ部門

岡崎康司

電話 : 042-984-0318

Fax : 042-984-0349

E-mail : okazaki@saitama-med.ac.jp

【添付資料】

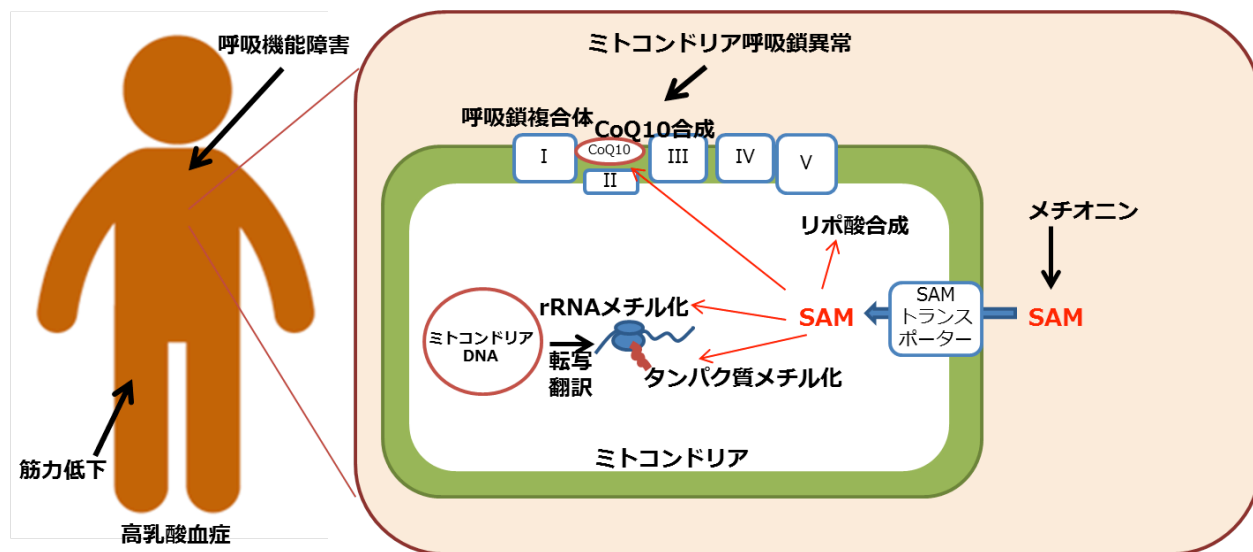


図 1. SLC25A26 遺伝子異常によって生じるミトコンドリア機能異常

SLC25A26(SAM トランスポーター)遺伝子異常は呼吸機能障害や筋力低下、高乳酸血症、ミトコンドリア呼吸鎖異常等の症状を引き起こします。ミトコンドリアの SAM はリボソーム RNA(rRNA)、タンパク質のメチル化またリポ酸、CoQ10 の合成に寄与します。SLC25A26 遺伝子異常をもつ患者ではミトコンドリアへの SAM の取り込みが低下し、それに伴いリボソーム RNA とタンパク質のメチル化の低下および CoQ10 とリポ酸の合成の低下を生じます。これらが、呼吸器や筋肉などのミトコンドリア機能を障害していると考えられます。