



群馬大学  
GUNMA UNIVERSITY



徳島大学  
TOKUSHIMA UNIVERSITY

# PRESS RELEASE

2024年2月19日

報道関係者 各位

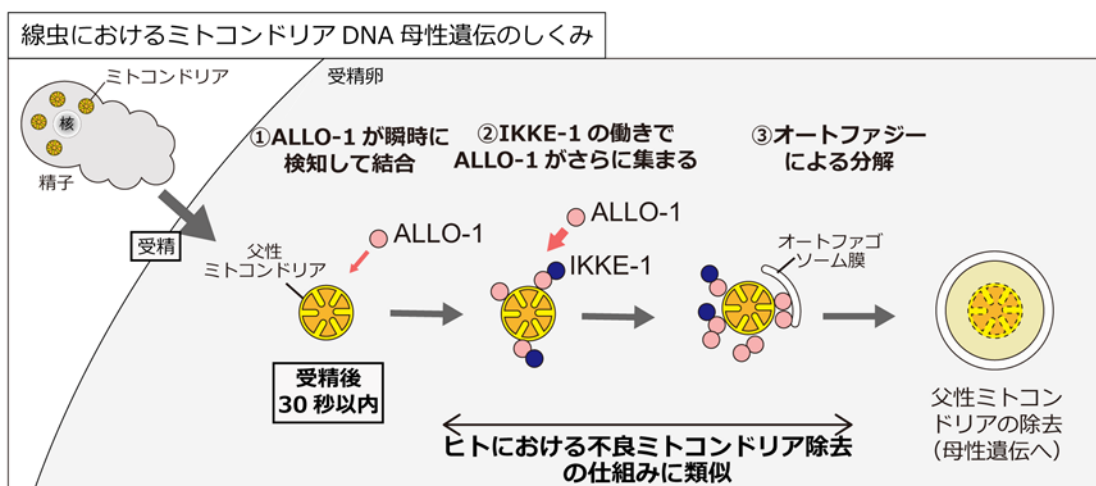
## 受精卵に入った父親由来のミトコンドリアが 速やかに見分けられ、除去される仕組みを発見

群馬大学・生体調節研究所（群馬県前橋市）の佐々木妙子助教、櫛田康晴研究員、佐藤美由紀教授、佐藤健教授らの研究グループは、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、**受精後に父性ミトコンドリアが入ってきたことを瞬時に検知し、分解・除去する仕組みの一端を解明**しました。

ミトコンドリアは、細胞にエネルギーを供給する重要な細胞内小器官（オルガネラ）です。ミトコンドリアは、進化の初期に細菌が共生することで生じたと考えられており、その名残として、独自のDNAであるミトコンドリアDNAを持ちます。ミトコンドリアDNAには、エネルギーを作るのに必要な遺伝子が含まれるため、世代を超えて適切に維持されなければなりません。しかし、その遺伝様式は核DNAとは大きく異なり、片親（主に母親）からのみ遺伝することが、約70年前に発見されました（母性（片親）遺伝）。私たちはこれまでに**モデル生物である線虫を用いた研究から、精子由来の父性ミトコンドリアがオートファジー（自食作用）によって選択的に分解・除去されることが母性遺伝に必要であること**（Science, 2011）、さらに、**その過程に働くALLO-1とIKKE-1を見出してきました**（Nat. Cell Biol, 2018）。

今回、私たちは、生きた線虫の体内を動画撮影することで、受精直後の父性ミトコンドリアがオートファジーで食べられる様子を初めて詳細にとらえました。その結果、**受精後にALLO-1が父性ミトコンドリアを瞬時（30秒以内）に識別し、父性ミトコンドリアへ集まる**ことが分かりました。さらに、**IKKE-1はALLO-1が父性ミトコンドリアへより多く集まるのを助け、これらの働きがオートファジーを開始させるのに必要**であることが分かりました。こうした機構は、**ヒトの細胞において機能低下した不良ミトコンドリアを除去する仕組みと類似**していることも明らかとなりました。本研究により、母性遺伝の仕組みの一端が明らかになっただけでなく、ミトコンドリアを正常に維持するための機構の解明にもつながることが期待されます。

本研究成果はNature Communications 誌（Springer Nature社：英国, IF 16.6）に掲載されました。



**オートファジー（自食作用）**：ほとんどの真核生物が持つ、細胞内の浄化・リサイクルシステムとして知られる仕組み。細胞内の一部（タンパク質や細胞内小器官）を膜で取り囲み、その内容物を消化して除去する。大隅良典博士はこの仕組みの解明でノーベル賞を受賞。

***C. elegans (Caenorhabditis elegans)***：土壌に生息する線虫の一種であり、古くから世界中でモデル生物として研究に使用されてきた。ヒトを含めた他の生物に共通する仕組みの解明にも役立っており、これまでに3度のノーベル賞研究でも使用されている。

## 1. 本件のポイント

- ミトコンドリアは細胞にエネルギーを供給する重要な細胞小器官で、エネルギーを作るために必要なミトコンドリアDNAを内部に持っている。
- ミトコンドリアDNAの異常は様々な疾患につながるため、ミトコンドリアDNAが世代を超えて正常に維持される仕組みの解明が重要である。
- しかし、ミトコンドリアDNAは核DNAとは違い、母親からのみ遺伝（母性遺伝）することが知られており、その仕組みは不明な点が多い。
- 私たちはこれまで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）によって選択的に除去されることを発見した。また、この過程に必須なタンパク質ALLO-1とIKKE-1を発見し、それぞれのタンパク質の役割の解明が待たれていた。
- 今回、ALLO-1が受精卵に入ってきた父性ミトコンドリアを瞬時に見分け、集まることが、オートファジー開始の合図となることが分かった。
- 一方IKKE-1は、ALLO-1が父性ミトコンドリアに集まるのを助ける役割を持つことが明らかとなった。
- 本研究は、長年の謎であった母性遺伝の仕組みの解明に迫るだけでなく、様々な疾患の原因となる不良ミトコンドリアを識別し、分解するメカニズムの解明にもつながると期待される。

## 2. 本件の概要

私たちの体を構成する細胞の内部には、「ミトコンドリア」とよばれる細胞内小器官（オルガネラ）が存在します。ヒトを含む真核生物のほとんどがこのミトコンドリアを持ち、細胞にエネルギーを供給しています。ミトコンドリアの機能が低下すると、エネルギーを供給できなくなるために、心臓、骨格筋、脳といったエネルギー供給が必須の器官に異常が生じ、重篤な疾患（ミトコンドリア病）につながる事が知られています。また、ミトコンドリアは、核とは別に独自のDNAであるミトコンドリアDNAを持っています。ミトコンドリアDNAには、エネルギーを作るための遺伝子が多数存在するため、世代を超えて正しく受け継がれる必要があります。一方で、その遺伝様式は核DNAとは異なり、片親（主に母親）からのみ遺伝することが古くから知られています。この現象は「母性（片親）遺伝」と呼ばれ、ほとんどの真核生物に共通して見られます。しかし、受精の際には卵子由来、精子由来の両方のミトコンドリアが存在するにも関わらず、なぜ精子由来のミトコンドリアだけDNAが排除され、母親からのみミトコンドリアDNAが受け継がれるのか、そのメカニズムには不明な点が多く残されていました。

そのような中、私たちは2011年に、線虫 *C. elegans* という生物を用いることで、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。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。さらに2018年には、このアロファジーに必須な因子として、ALLO-1とIKKE-1というタンパク質を発見しました。

本研究では、父性ミトコンドリアを選択的に分解・除去する際の、ALLO-1とIKKE-1の役割について研究を行いました。まず、ALLO-1について解析を進めたところ、ALLO-1は1つの遺伝子から2種類のタンパク質、ALLO-1aとALLO-1bを作っていることが分かりました。この2つのタンパク質の配列はほとんど同じで、最後の短い配列だけが異なります。しかし、些細な違いにもかかわらず、ALLO-1aとALLO-1bの役割は異なっており、主にALLO-1bが父性ミトコンドリアの分解を担うことが分かりました。では、ALLO-1bはいつ、どのようにして父性ミトコンドリアを分解しているのでしょうか。この疑問に答えるため、私たちは線虫の受精の様子を生きたまま、動画撮影しました。その結果、受精した後わずか30秒以内に、ALLO-1bが父性ミトコンドリアを識別し、父性ミトコンドリアに急速に集まってくる様子を捉えることに成功しました。さらに私たちは、IKKE-1の遺伝子が欠けていると、ALLO-1bの集まり方が弱くなり、オートファジーが正常に起こらないことも発見しました。すなわち、ALLO-1bがまず父性ミトコンドリアを識別し、さらにIKKE-1の働きにより父性ミトコンドリア周囲に一定レベル以上のALLO-1bが集まることがオートファジーの開始に必須であることが分かりました。

本研究から、父性ミトコンドリアが受精卵に侵入した際に起こる反応の詳細が明らかとなりました。ミトコンドリアDNAの母性遺伝は、ヒトを含めた多くの生物で共通する現象でありながら、その仕組みに不明な点が多く残されています。今回私たちは、父性ミトコンドリアが受精卵へ侵入したとたんにALLO-1による識別を受けることを発見しましたが、このことは父性ミトコンドリアに、母性ミトコンドリアとは違う何らかの目印が付いていることを示唆しています。今後、この父性ミトコンドリアを他と区別するための目印が何なのかを解析していくことで、母性遺伝の仕組みに迫ることができると期待されます。また、注目すべき点として、IKKE-1は、ヒトなど哺乳類において機能不全に陥った不良ミトコンドリアをオートファジーで除去する際に働く、TBK1/IKK $\epsilon$ によく似たタンパク質です。このため、父性ミトコンドリアの除去におけるオートファジーの仕組みは、哺乳類における不良ミトコンドリア除去の仕組みに類似していると考えられます。このため本研究は、母性遺伝だけでなく、ヒトにおいて疾患や老化の原因ともなる不良ミトコンドリアの除去の仕組みの解明にもつながることが期待されます。

### 3. 関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 生体膜機能分野

<http://makukinou.showa.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 細胞構造分野

<http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

### 5. 論文詳細

**論文名** : ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy.

**論文著者** : Taeko Sasaki, Yasuharu Kushida, Takuya Norizuki, Hidetaka Kosako, Ken Sato\*, Miyuki Sato\*

佐々木妙子<sup>1,2</sup>, 櫛田康晴<sup>2</sup>, 法月拓也<sup>1</sup>, 小迫英尊<sup>3</sup>, 佐藤健<sup>2\*</sup>, 佐藤美由紀<sup>1\*</sup> (1. 群馬大学・生体調節研究所・生体膜機能分野 ; 2. 群馬大学・生体調節研究所・細胞構造分野 ; 3. 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)

**公開日** : 2024年2月 17日 午後7時 (日本時間)

**Nature Communications 誌 (Springer Nature 社 : 英国)**

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-45863-2>

**【本件に関するお問合せ先】**

群馬大学 生体調節研究所 生体膜機能分野 教授 佐藤 美由紀

TEL : 027-220-8865

e-mail : m-sato@gunma-u.ac.jp

群馬大学昭和地区事務部総務課研究所 庶務係 係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp