

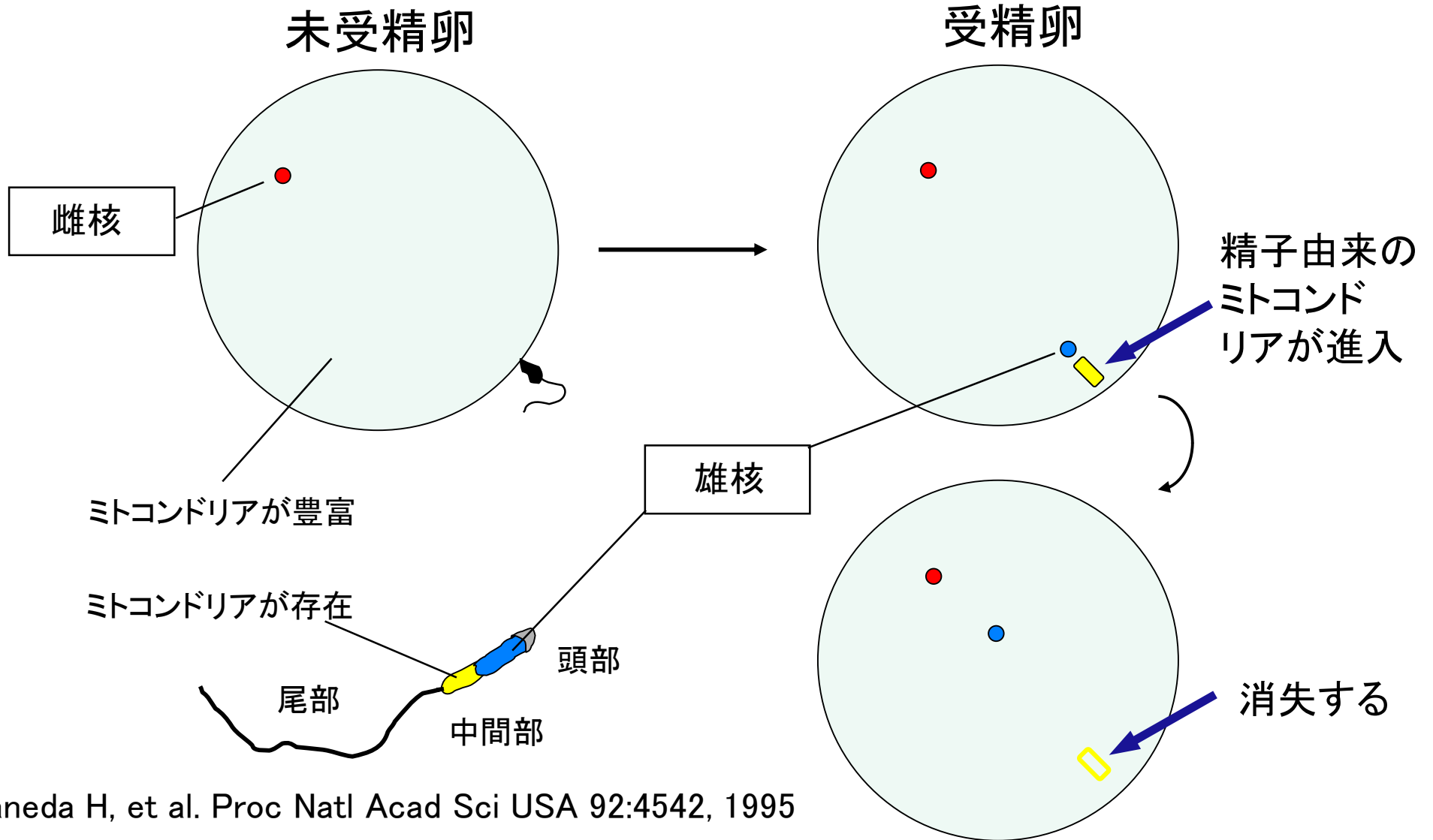
ヒト受精胚及びヒト胚核移植胚を用いた ミトコンドリア病研究の可能性

国立精神・神経医療研究センター

後藤 雄一

2019.10.8

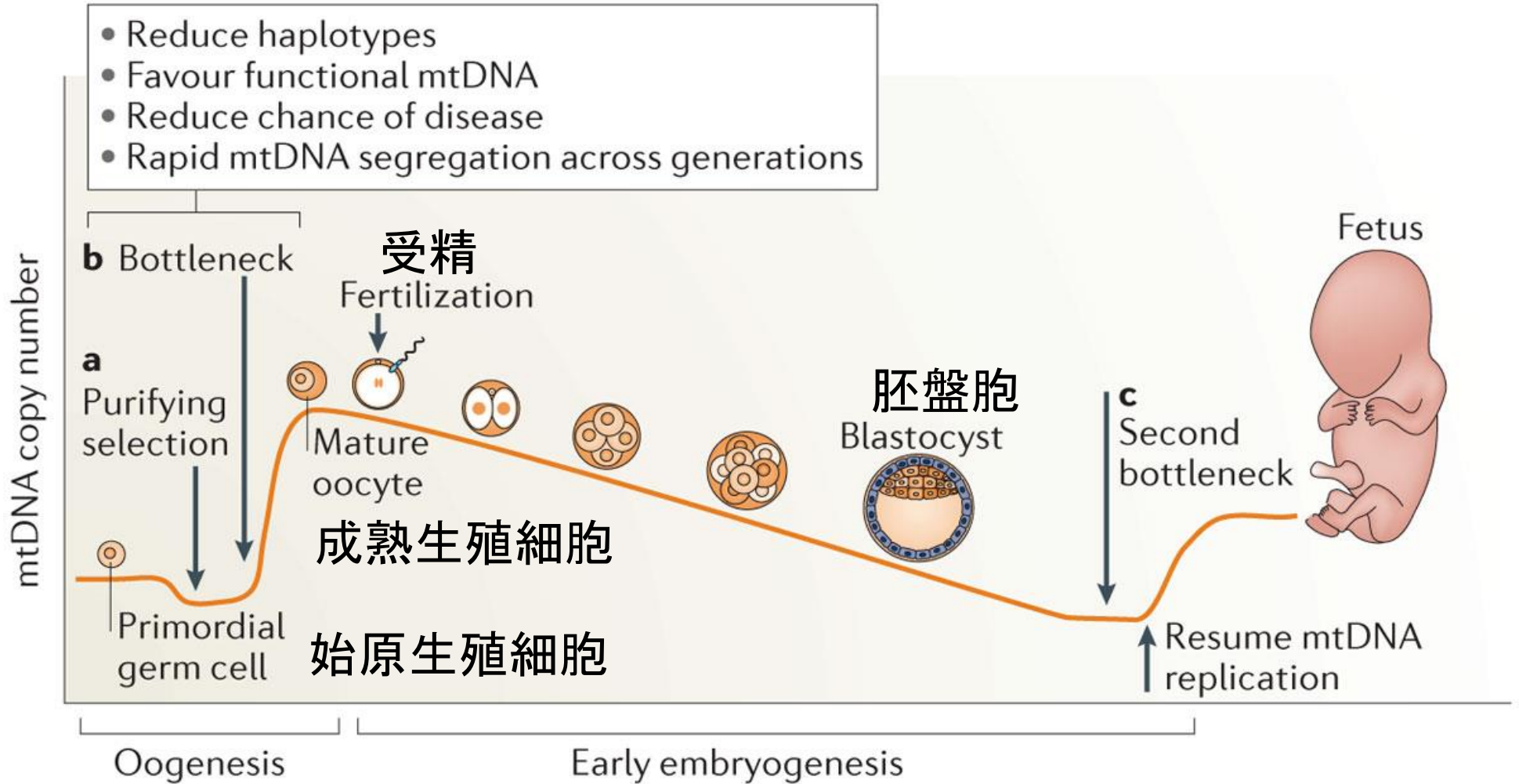
受精に伴うミトコンドリアの挙動



Kaneda H, et al. Proc Natl Acad Sci USA 92:4542, 1995

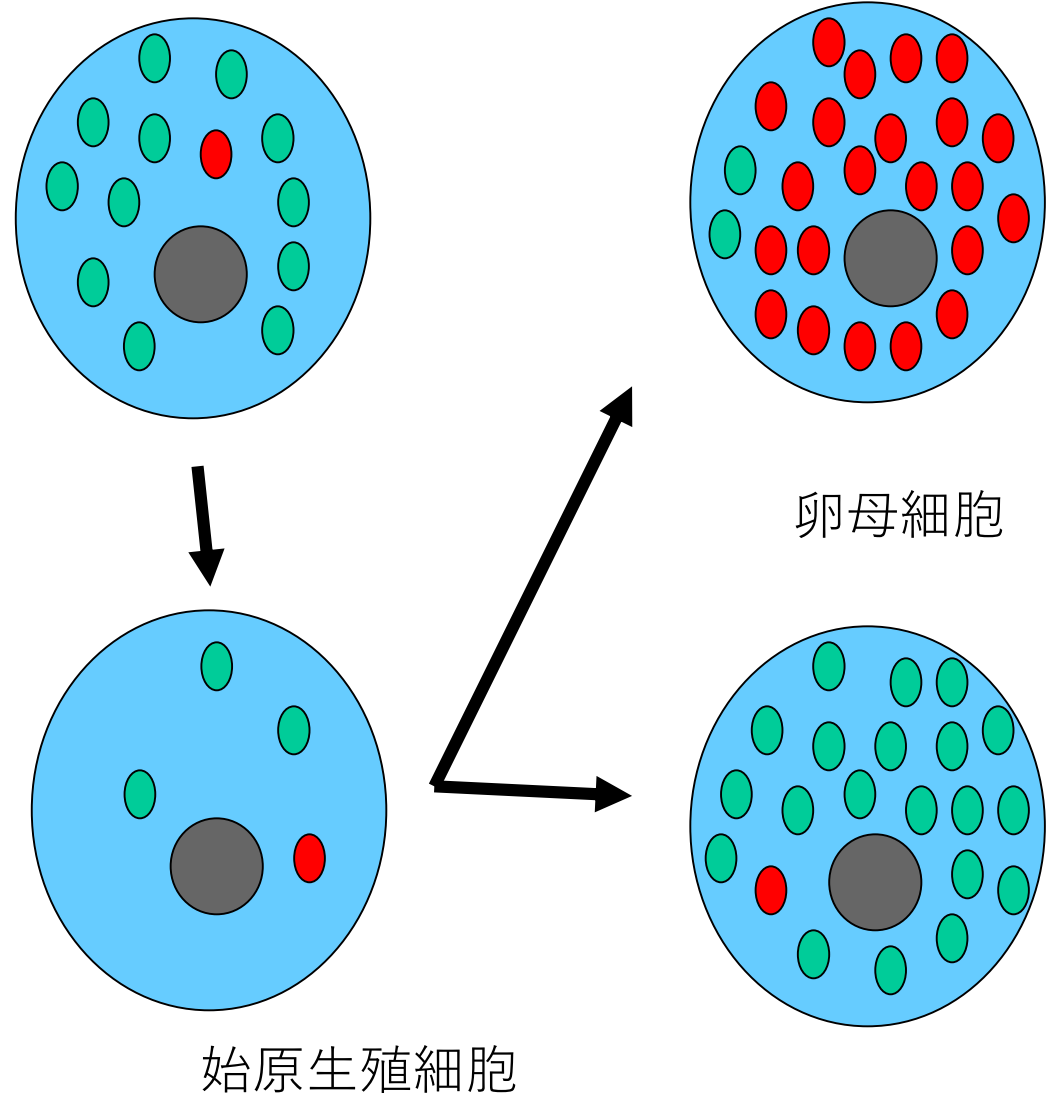
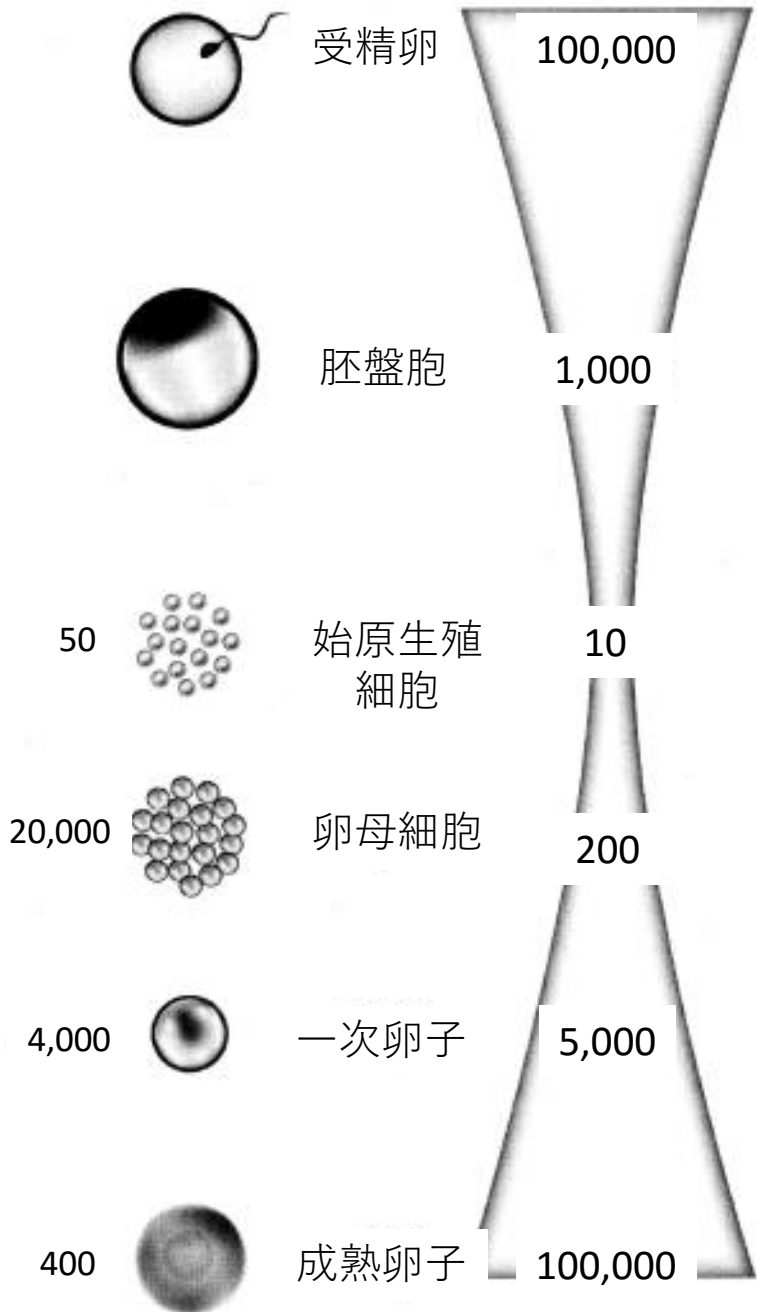
父系遺伝を疑わせる症例の報告がある → ヒト受精胚で確認実験可能

ライフサイクルにおける ミトコンドリアDNAコピー数の変動



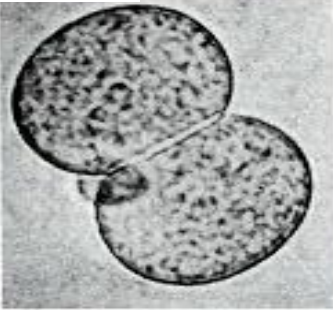
早期ボトルネック効果

細胞あたりのミトコンドリア数

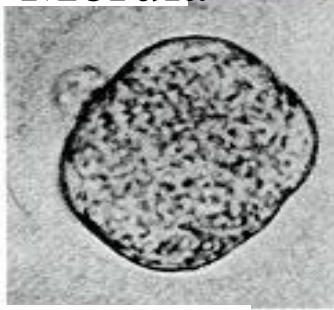


後期ボトルネック効果

2 cell



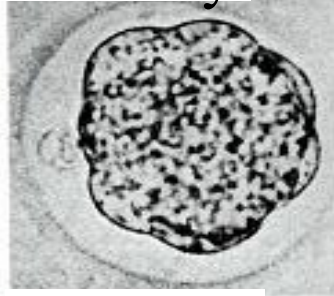
Morula



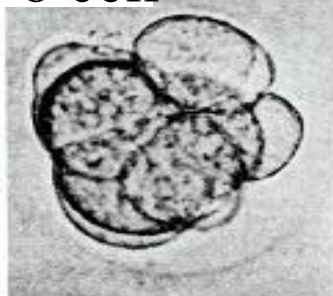
4 cell



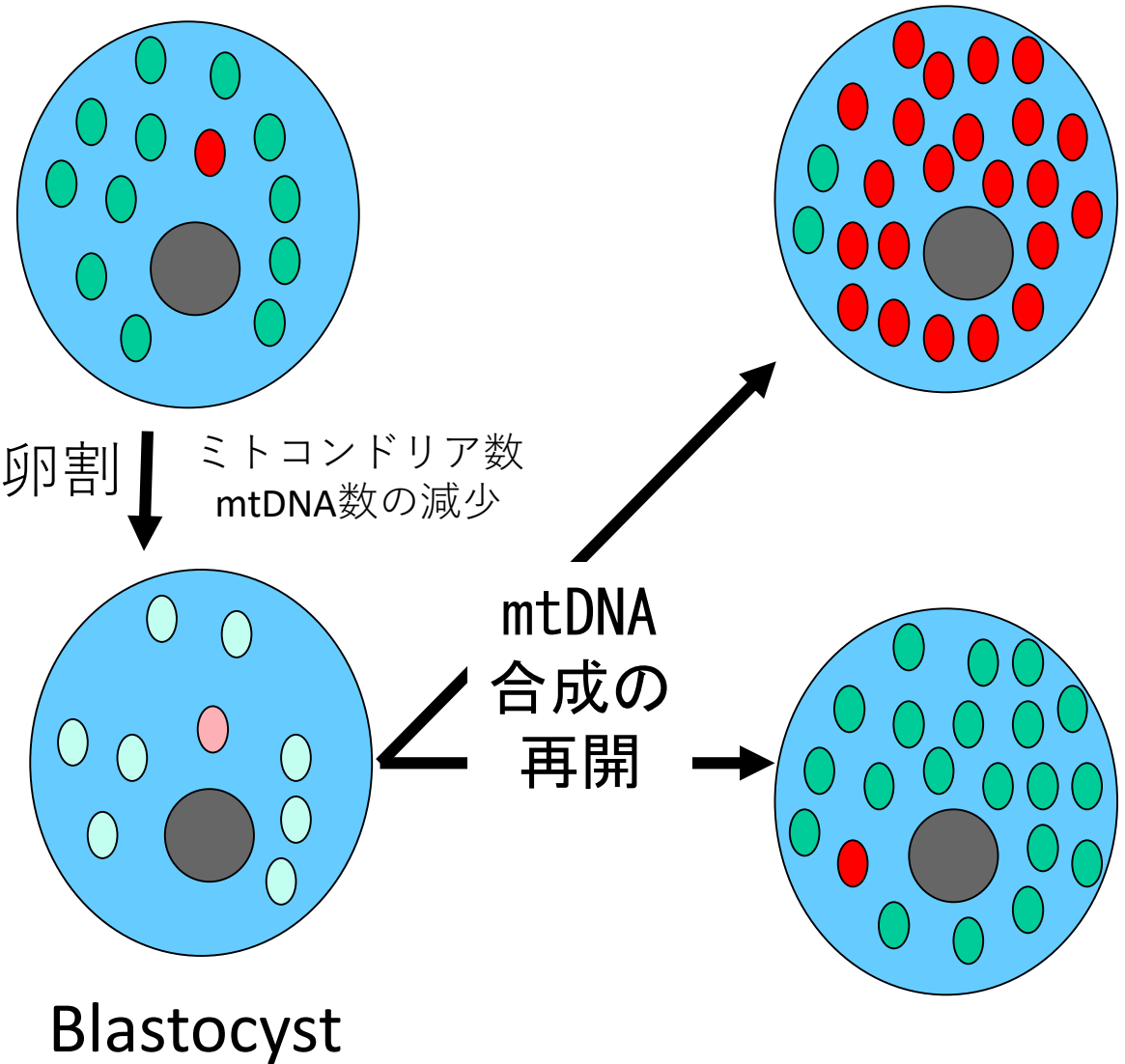
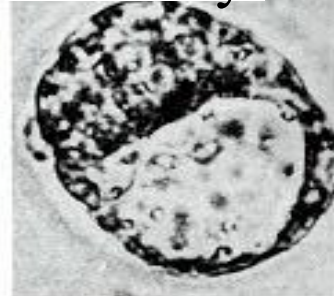
Blastocyst



8 cell

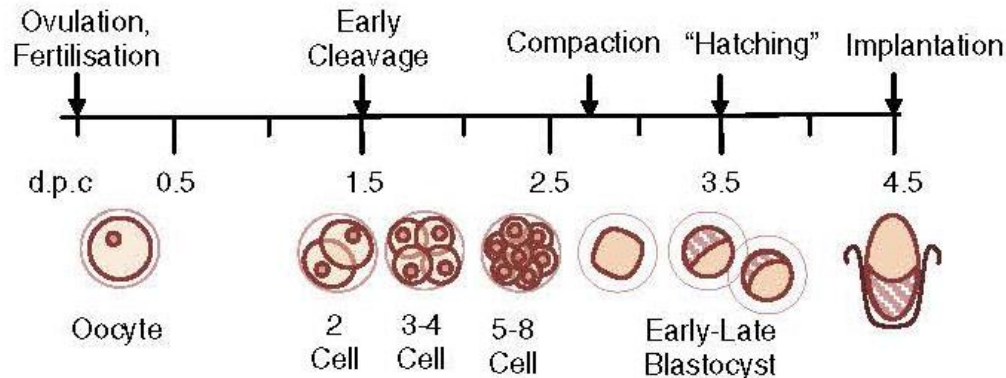


Blastocyst



原始線条出現（又は14日）までの間で 想定される研究有用性

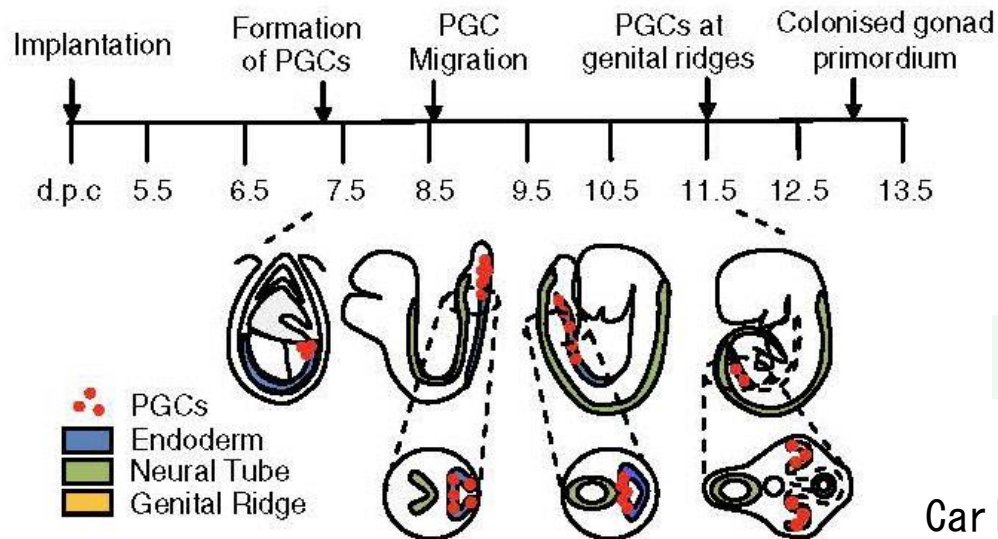
Pre-implantation Development



一細胞解析 Single cell analysis
を用いた研究が有用

母系遺伝、父系遺伝の機序解明
(父由来mtDNAの挙動研究)
→ 核ゲノム情報、父母のmtDNA
情報が必要になる

Post-implantation Development



変異mtDNAの

- 卵割での挙動
- 複製再開後の挙動
- 始原生殖細胞 (PGCs) への分布
- 神経管 (外胚葉)、内胚葉への分布

→ 核ゲノム情報が必要になる

核置換によるドナーmtDNAの挙動の研究

患者線維芽細胞におけるm.3243A>G変異率



健常者

患者1

患者2

患者3

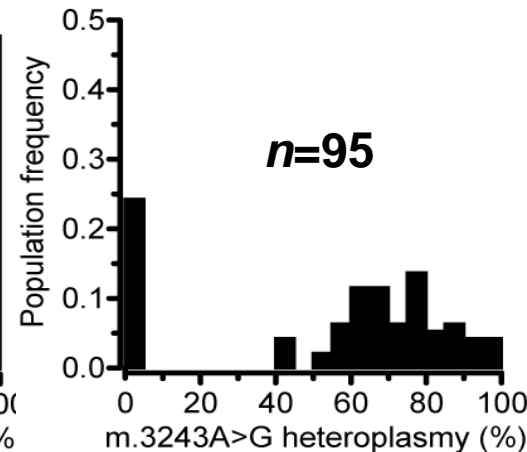
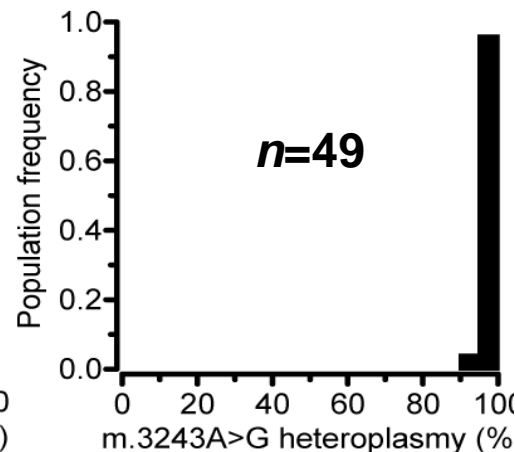
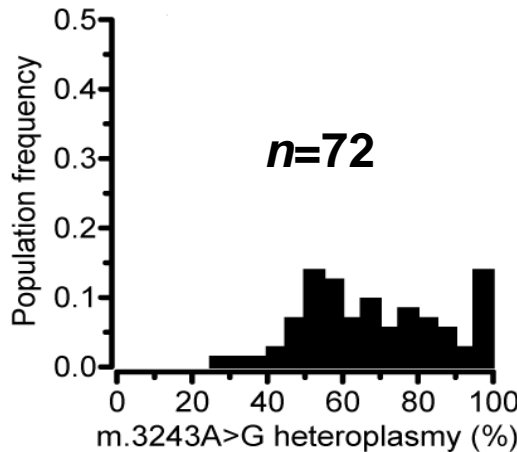
ミトコンドリア呼吸酵素複合体IV活性染色



患者線維芽細胞は
様々な変異率をもつ
細胞の集団



核DNAの背景の違い?
(修飾因子があるか)



オランダにおける着床前診断

Sallevelt SCEH, et al. J Med Genet 54 : 114-124, 2017

105患者（小児33、成人72）のうち、24.6%が *de novo*（血液を含む複数の母の組織で変異が検出されない）

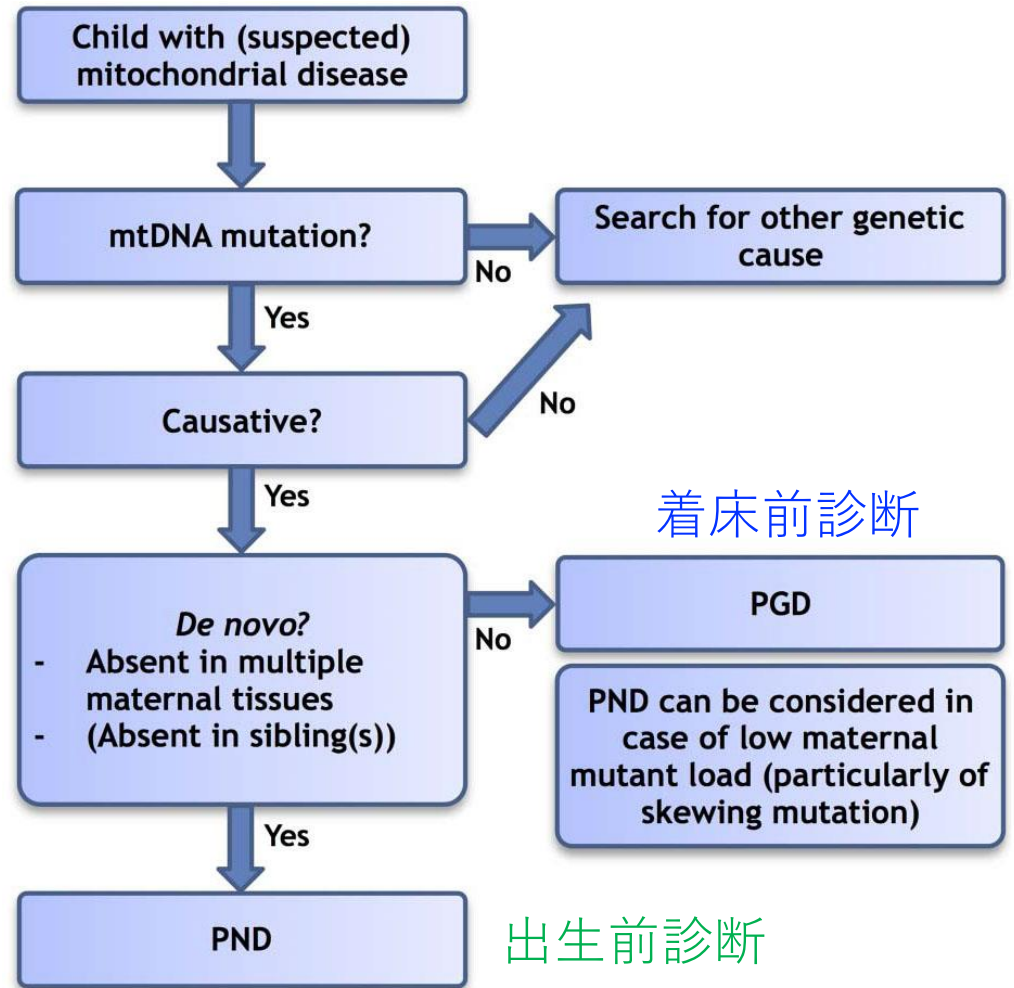


残る75%が着床前診断の適応

日本においてはホモプラスミーで起きる変異（リー脳症の8993変異など）で着床前診断が少数されているのみ



研究を進めるべきヘテロプラスミー3243変異をもつ余剰胚はない



ヒト受精胚を用いた病態研究の妥当性

ヒト受精胚を用いる妥当性

現有の病的変異をもつ動物は偶発的に病的変異をもつ細胞を選別して作製したもので、種々のmtDNA変異には対応できない（mtDNA変異導入技術が未熟）

余剰胚、新規作成胚の使い分けは可能か

mtDNA変異を有する余剰胚は着床前診断で得られるが、8993変異以外の変異例はほとんどない

mtDNAと核DNAとの相互作用を研究するには、同じ変異でも様々な核ゲノム背景をもつ新規作成胚の活用が必要

ES細胞／iPS細胞できること、できないこと

未熟な細胞は、ミトコンドリアを機能させていない。分化技術が確立し、通常の発生と同じ状態であることの確認が必要になる。