

ミトコンドリア置換研究

内閣府

第125回 生命倫理専門調査会

2021.2.3

山田 満穂

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

Agenda

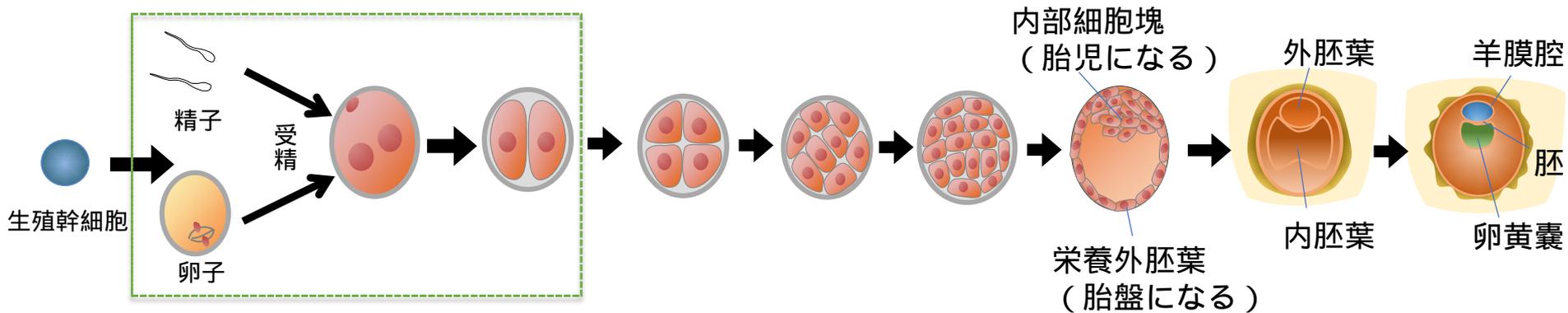
1. 卵子・受精卵の構造とミトコンドリア
2. ミトコンドリア病
3. ミトコンドリア病を防ぐための手段・課題
4. 卵子間核置換研究の科学的合理性

Agenda

1. 卵子・受精卵の構造とミトコンドリア
2. ミトコンドリア病
3. ミトコンドリア病を防ぐための手段・課題
4. 卵子間核置換研究の科学的合理性

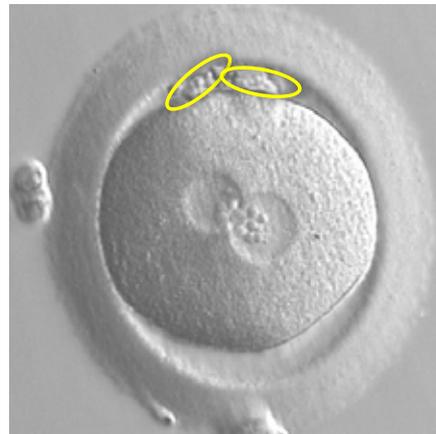
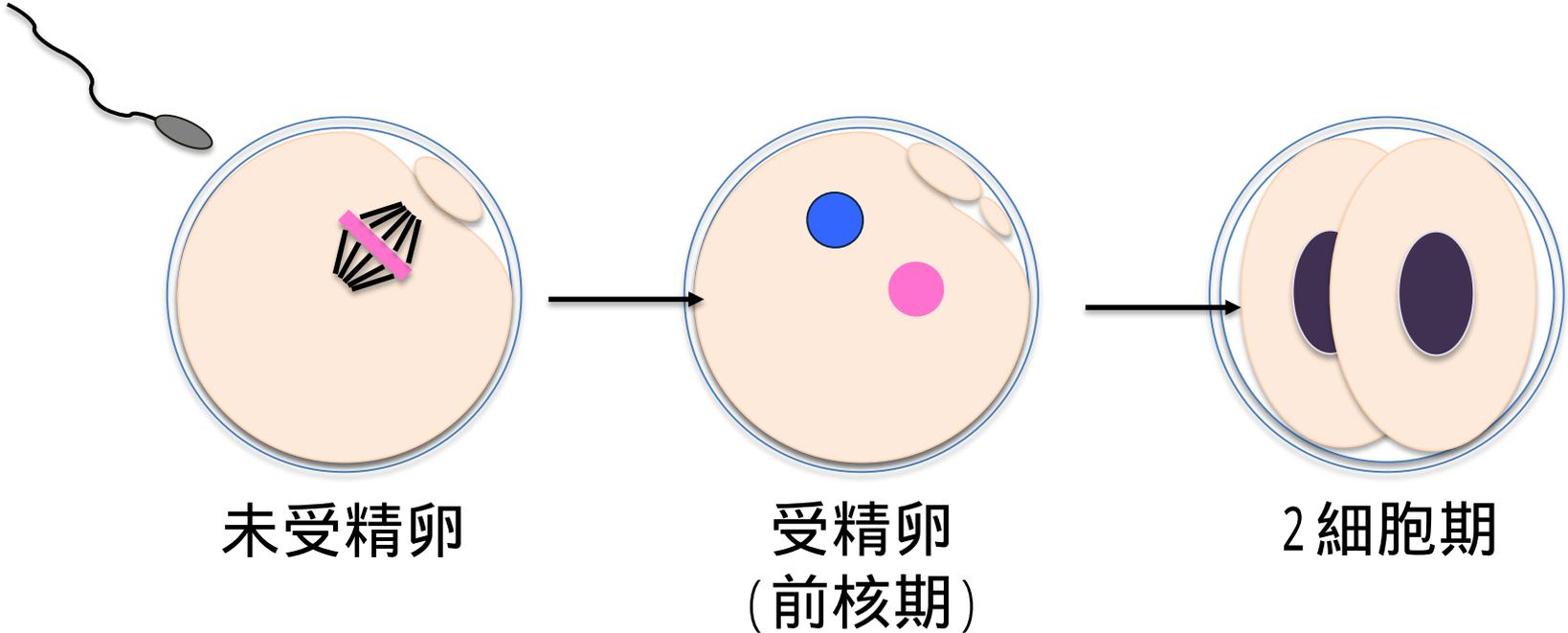
ヒト受精胚の発生

	受精卵 (前核期)	2細胞期	4細胞期	8細胞期	桑実胚	胚盤胞		
細胞の数	1個	2個	4個	8個	16-32個	100個前後		
受精後	0日	1-2日	1-2日	1-2日	2-3日	4-6日	2週	3週
特徴					細胞に違いが生じる	内部細胞塊、栄養外胚葉に分かれる	外胚葉と内胚葉ができる	中胚葉ができる

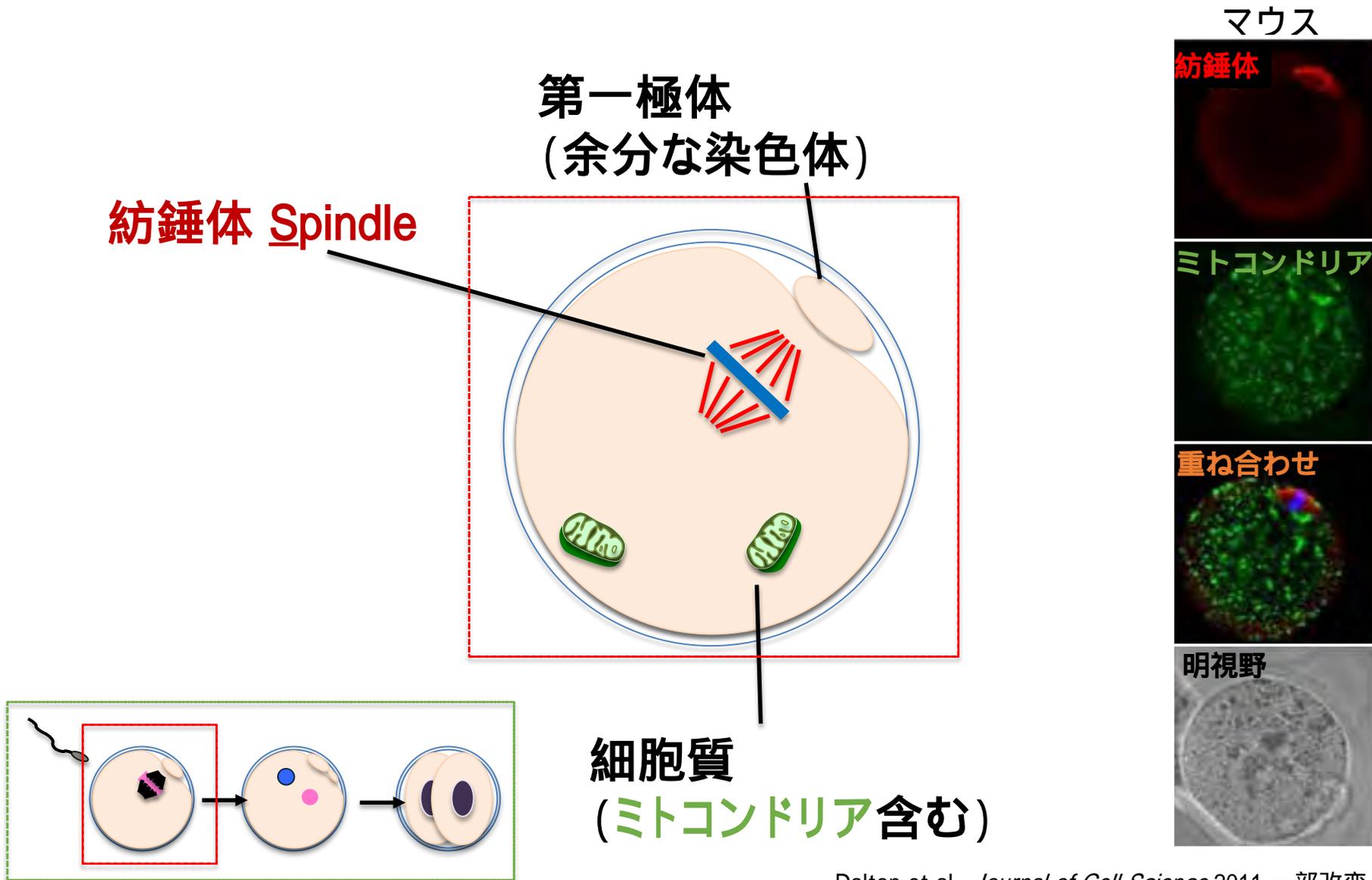


正常な胚発生について

～ 未受精卵および, 受精後の受精卵(胚)発生～



受精直前の未受精卵は第二減数分裂で停止



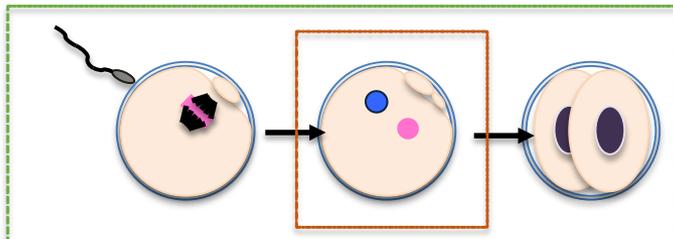
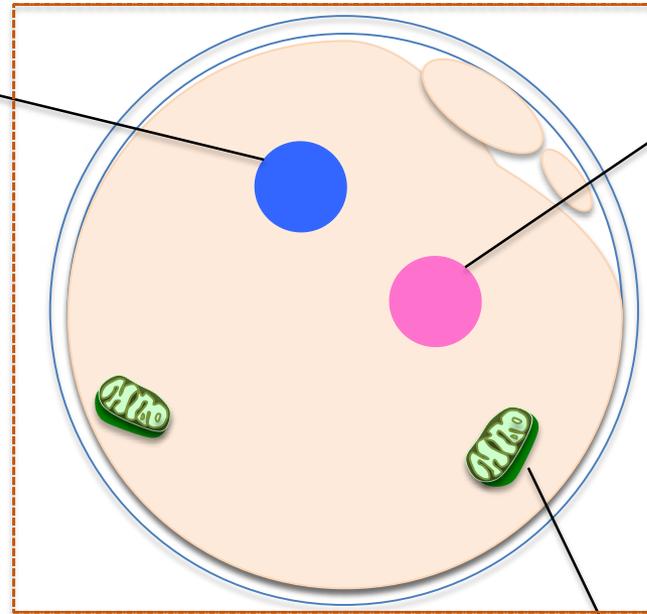
受精後, 受精卵は両親由来の染色体の入ったふたつの前核 (Pronucleus) を有する

雄性前核

(父親由来染色体)

雌性前核

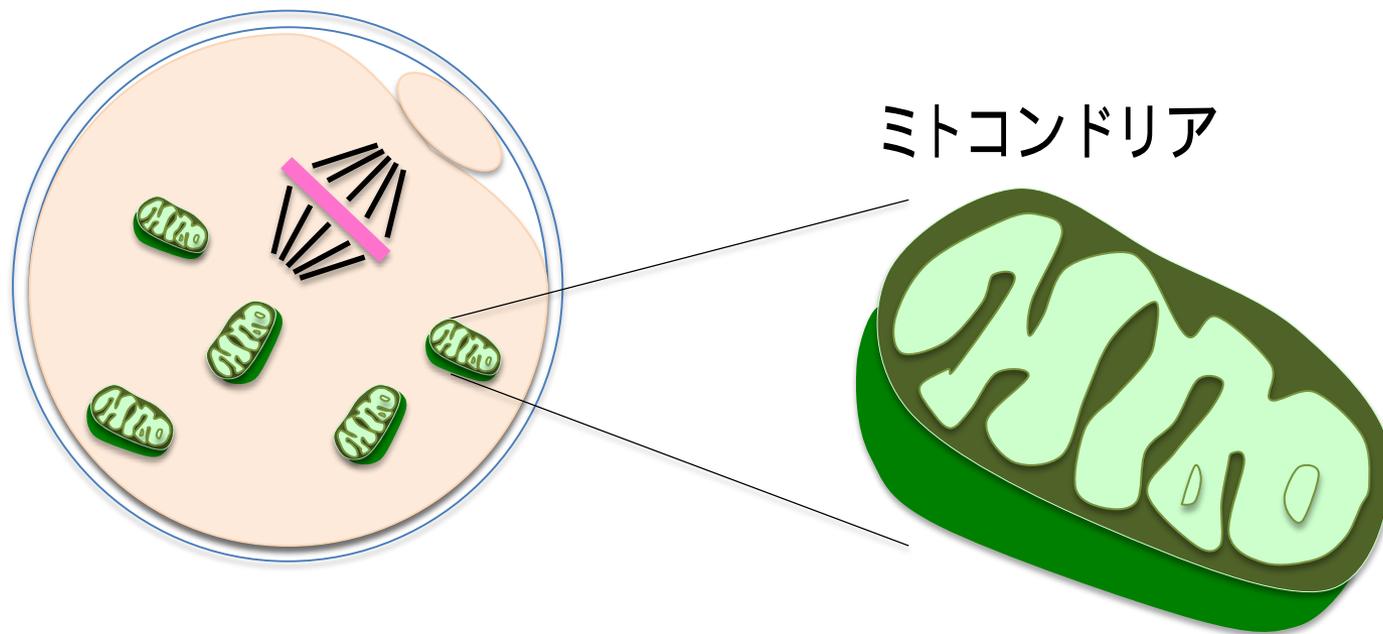
(母親由来染色体)



細胞質

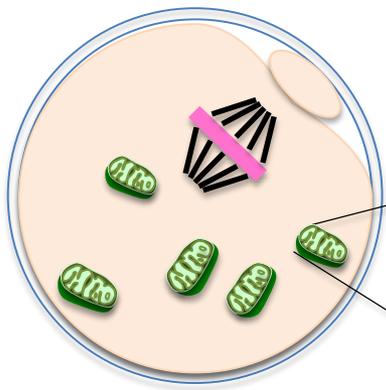
(ミトコンドリア含む)

未受精卵・受精卵の細胞質には ミトコンドリアが含まれる

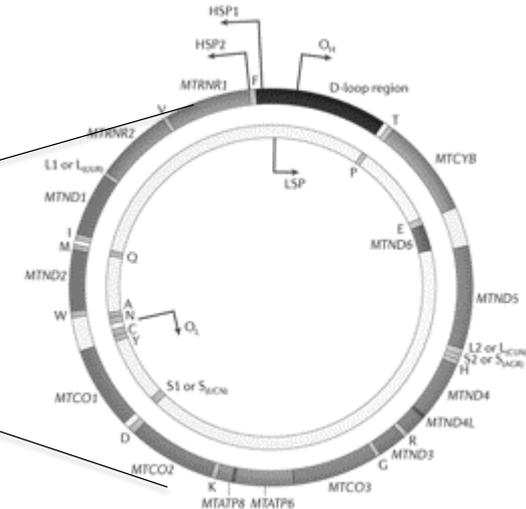
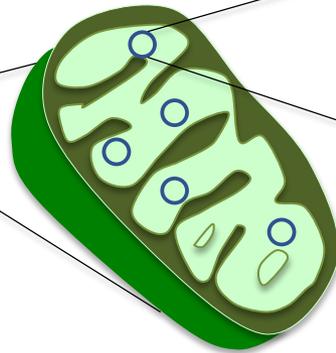


- エネルギーを生産する細胞内小器官
- 母親から遺伝する(母系遺伝)
- 核とは独立したDNA(mtDNA)を有する

卵子は10万個以上の ミトコンドリアDNA (mtDNA) を有する (体細胞の100倍の量)



卵細胞質



Nature Reviews | Genetics

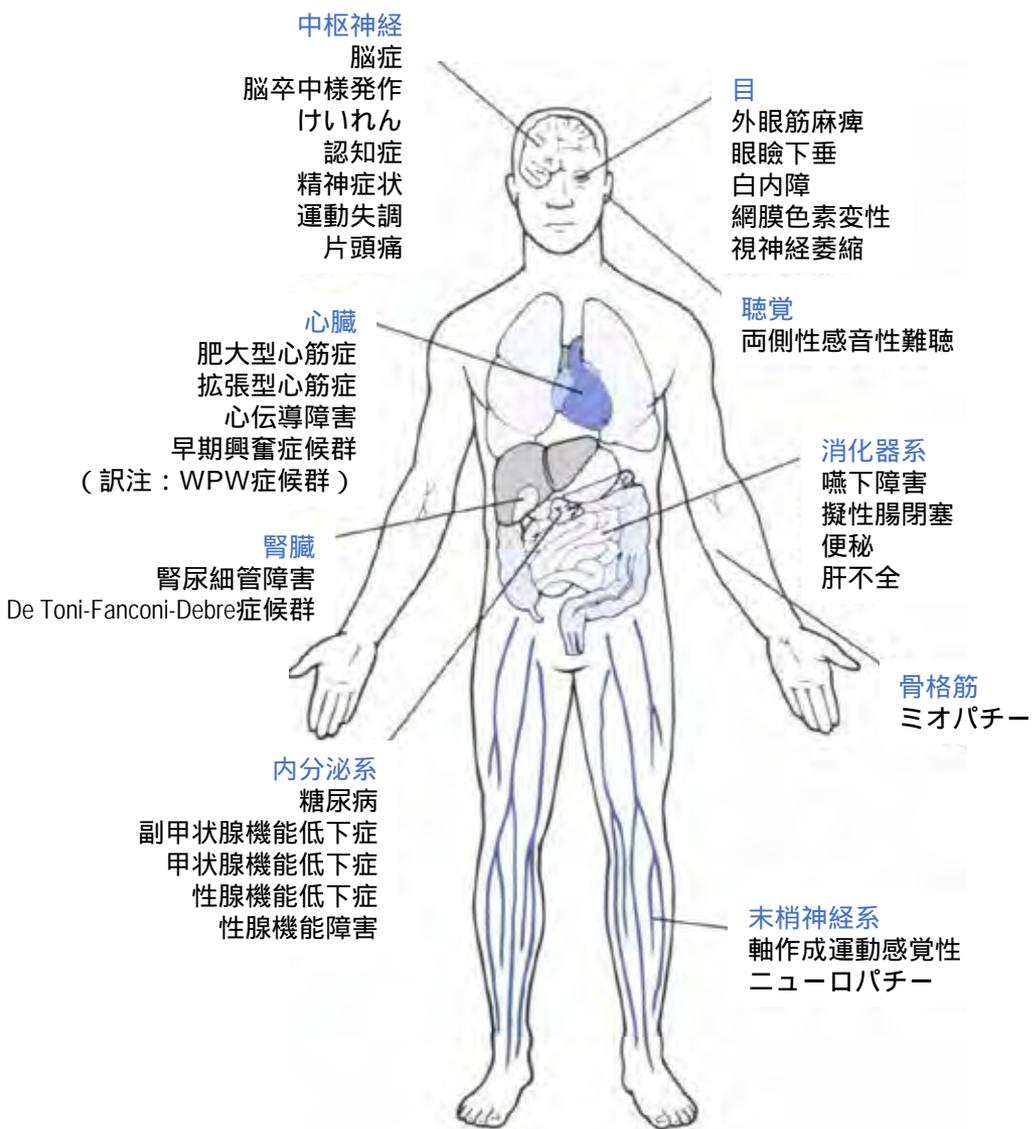
mtDNA
(1個と数える)

さらに各ミトコンドリアは5-10個の
ミトコンドリアDNA (mtDNA) を有する

Agenda

1. 卵子・受精卵の構造とミトコンドリア
2. ミトコンドリア病
3. ミトコンドリア病を防ぐための手段・課題
4. 卵子間核置換研究の科学的合理性

ミトコンドリア病は多彩な症状を呈する



- **ミトコンドリアの働きが低下することが原因でおこる病気の総称**
- 代謝疾患, 神経疾患, 流産, 死産など様々な症状を呈する
- **200種類程度の核DNA又はミトコンドリアDNA遺伝子の変化がミトコンドリア病に関係する**
- 症状の程度は、各組織における変異ミトコンドリアの量に依存
- 対症療法で対応するのが実情
 - **根本的な治療は存在しない**

代表的なミトコンドリア病

	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群	赤色ぼろセインに・ミオクローヌステんかん症候群	リー脳症	レーバー遺伝性視神経萎縮症
英文略語	MELAS	MERRF	Leigh	LHON
mtDNA変異	3243、3271、13513変異など	8344変異など	8993、9176、13513変異など	11778変異など
核DNA変異	POLGなど	POLGなど	SURF1、PDHA1など50種類以上	-
遺伝形式	主に母系遺伝	主に母系遺伝	母系遺伝は3割のみ 7割はメンデル遺伝	母系遺伝
発症年齢	小児～成人	小児～成人	乳児～小児	若年成人
主な症状	脳卒中様症状（けいれん、意識障害、半盲・視野狭窄、運動麻痺など）、繰り返す頭痛、嘔吐発作、精神症状	ミオクローヌス、てんかん、小脳症状	精神運動発達遅滞、けいれん、嚥下困難など	時にジストニアなどの神経症状を合併

第98回生命倫理専門調査会(2016年6月1日)「ミトコンドリア病の国内の状況」
(伊藤玲子国立成育医療研究センター医員・村山圭千葉県こども病院部長提出資料)より

ミトコンドリア病の頻度



正常ミトコンドリア



変異ミトコンドリア

- 出生する児のうち1:250が変異ミトコンドリアを有する
- 世界中の1:4,000, 米国では1:20,000の割合でミトコンドリア病を有する
- 1:10,000が臨床症状を有するといわれる

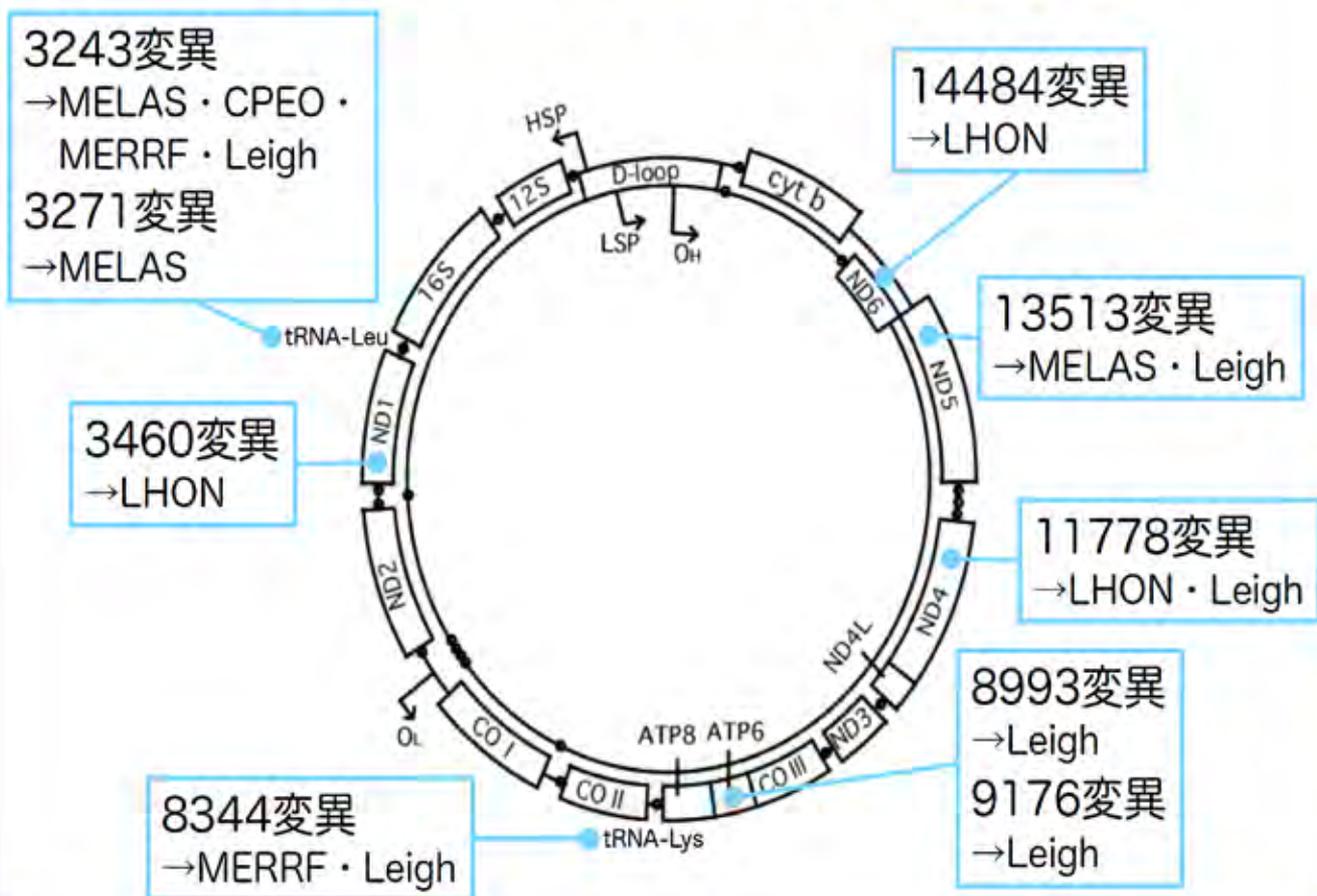
(難病情報センターより抜粋)

この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

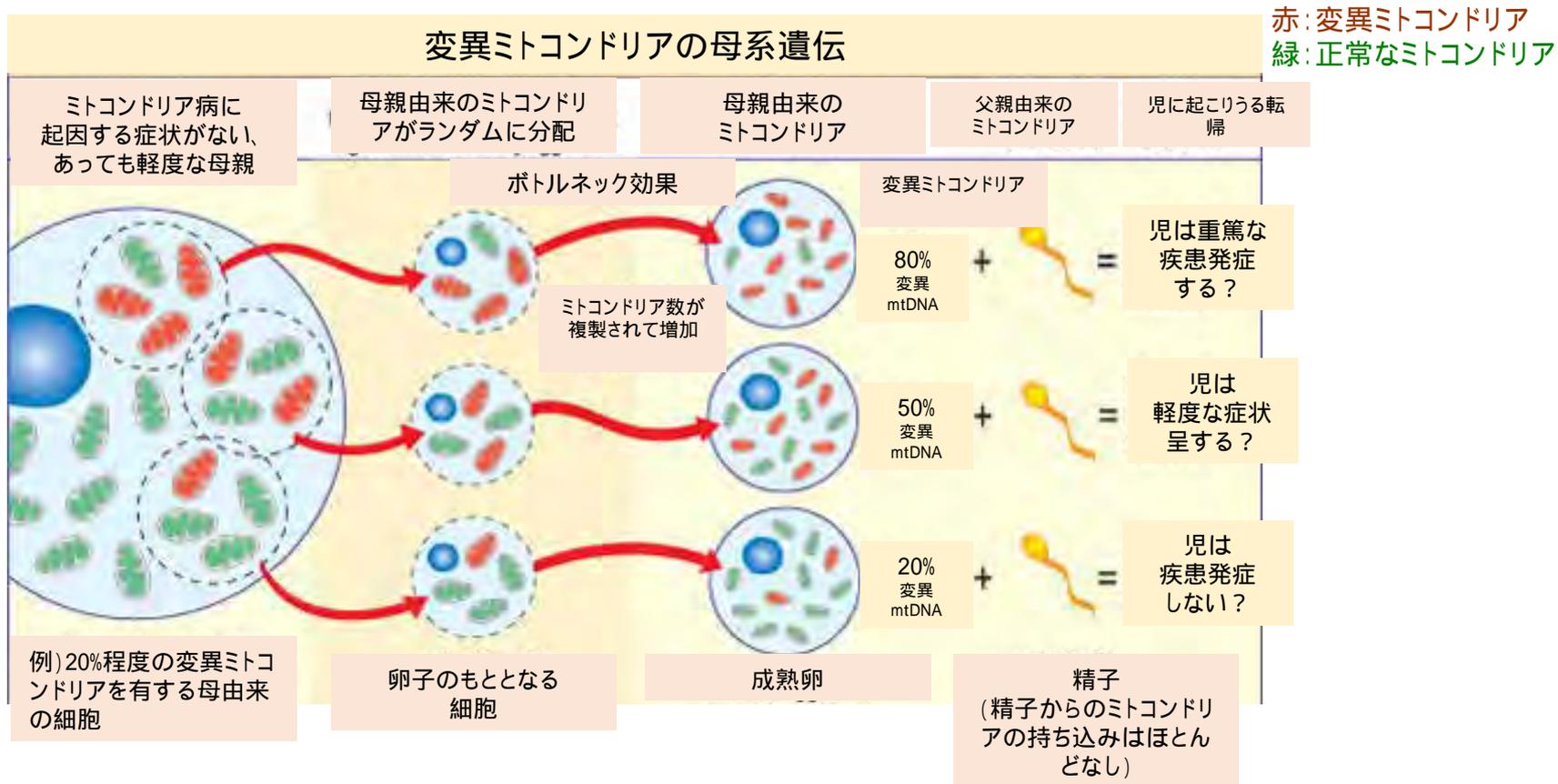
イギリスやフィンランドの統計では、10万人に9～16人という報告があります。しかしミトコンドリア病は症状が多彩で、軽い症状の方もたくさんいると予想され、すべての患者さんがきちんと診断されている状況ではありません。これらの数字よりもっと多い可能性があり、全体像がまだ見えていないと言ってもいいかもしれません。

ミトコンドリアDNAには変異が生じやすい (変異ミトコンドリア)

代表的なミトコンドリアDNA変異



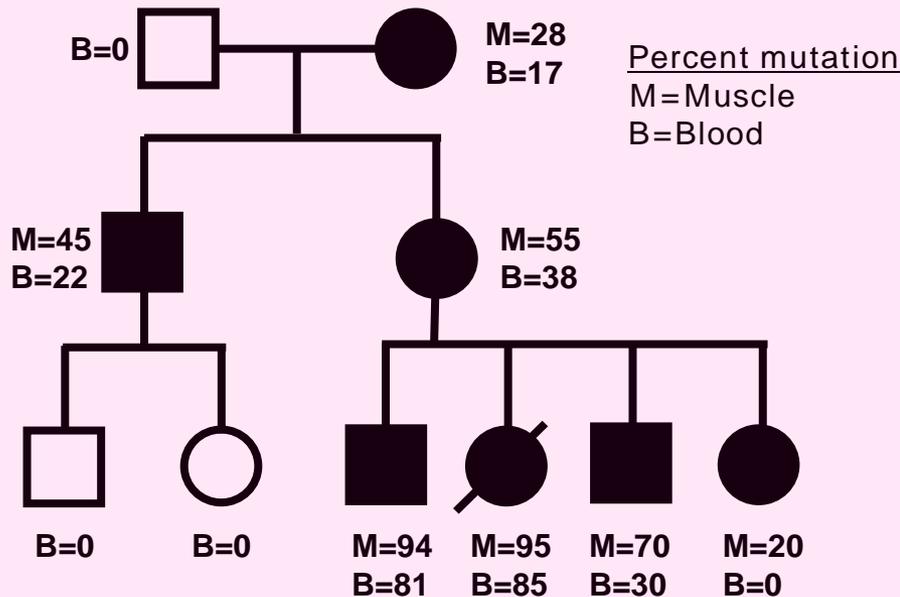
ミトコンドリア病の特徴的な遺伝形式



1. 母系遺伝
2. 複製分離 (複製された変異mtDNAは細胞分裂の際にランダムに分配される)

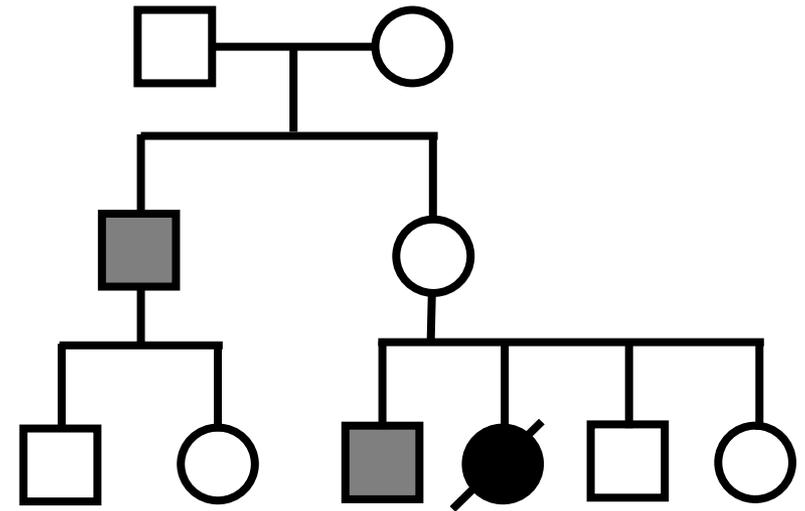
FAMILY WITH MITOCHONDRIAL DISEASE:

Mitochondrial Genotype



- 1) **Maternal transmission**
(not paternal transmission)

Clinical Phenotype

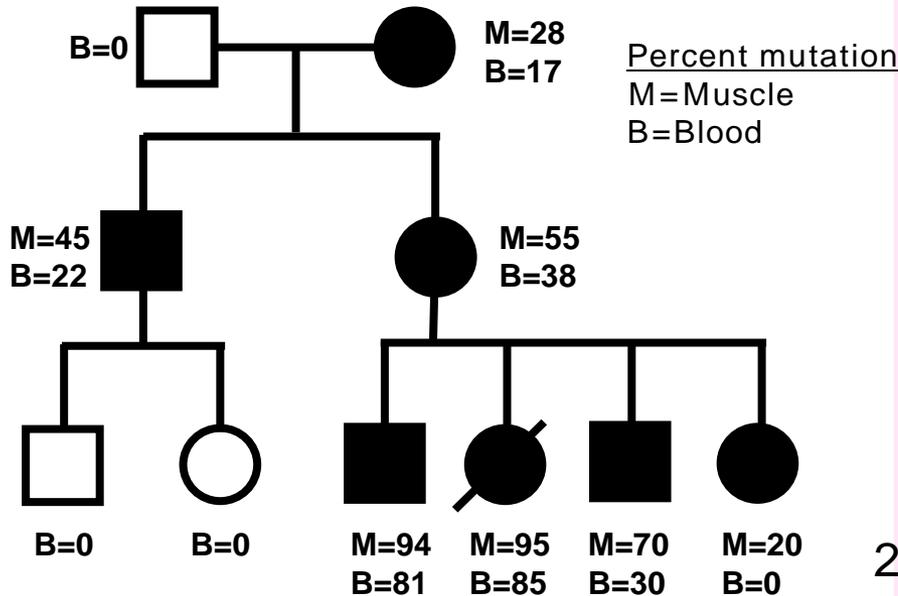


- 2) Disease severity is dependent on:
 - **Percentage** of normal mitochondria vs mutant mitochondria
 - **Affected gene**
 - **Tissue distribution**

FAMILY WITH MITOCHONDRIAL DISEASE:

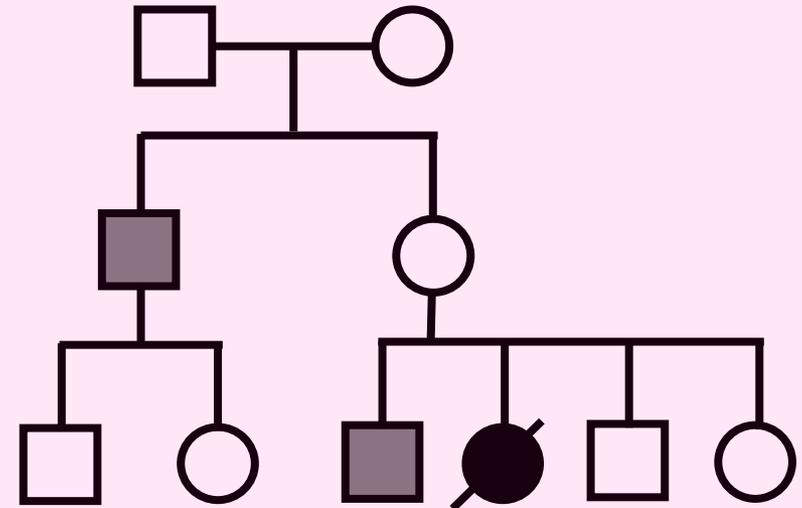
From Dr. Michio Hirano

Mitochondrial Genotype



1) **Maternal transmission**
(not paternal transmission)

Clinical Phenotype



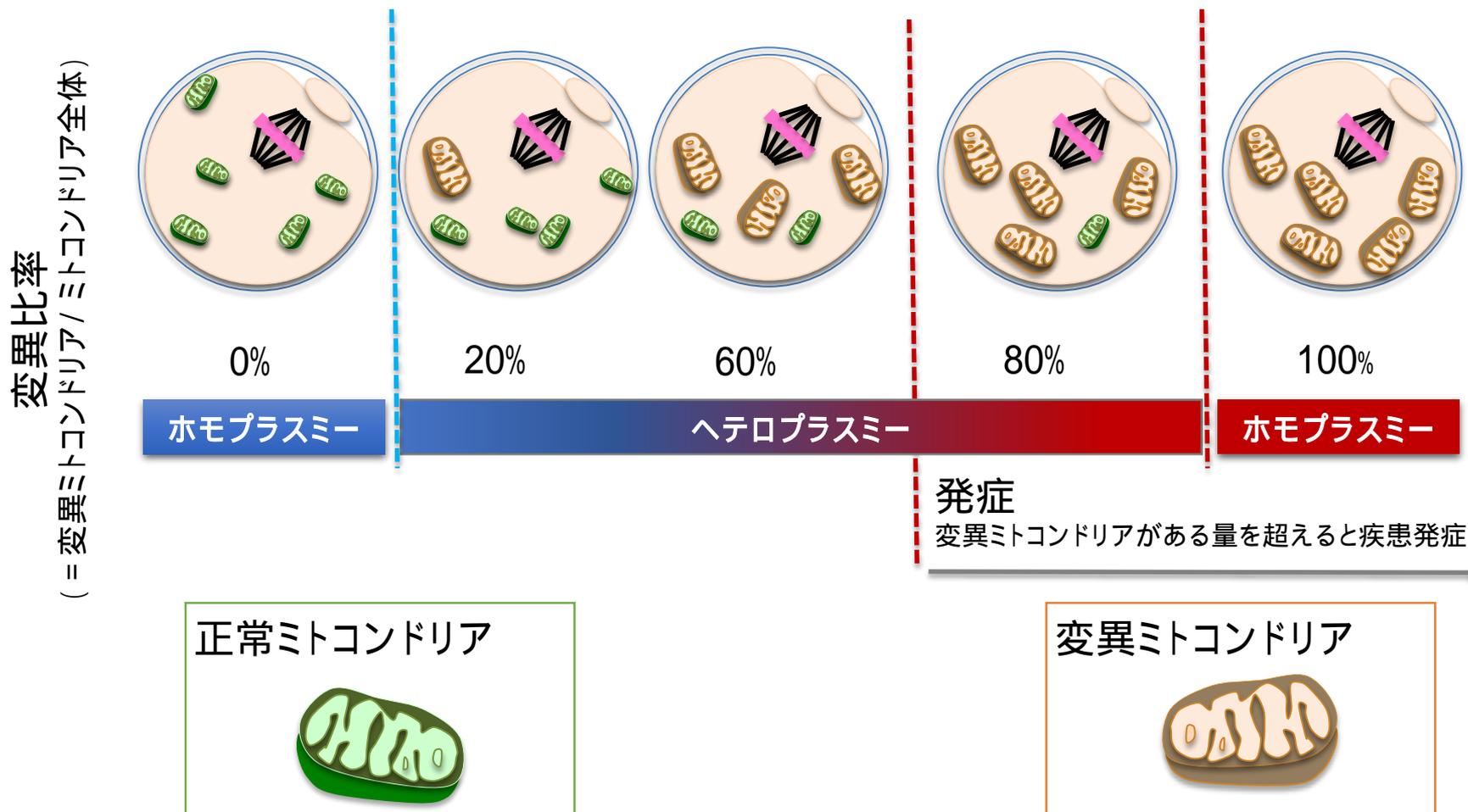
2) Disease severity is dependent on:
- **Percentage** of normal mitochondria vs mutant mitochondria
- **Affected gene**
- **Tissue distribution**

“Each pregnancy would be like playing a game of reproductive roulette, the variable being how severely affected their baby would be.”

Time magazine, 2019

ヘテロプラスミーとホモプラスミー

多くのミトコンドリア病は閾値発症の特徴を有する



ヘテロプラスミー：一つの細胞のなかで、正常なミトコンドリアDNAと一緒に存在している状態

ホモプラスミー：細胞の中のミトコンドリアDNAが一種類である時(正常の場合も変異の場合もある)

Agenda

1. 卵子・受精卵の構造とミトコンドリア
2. ミトコンドリア病
3. ミトコンドリア病を防ぐための手段・課題
4. 卵子間核置換研究の科学的合理性

次世代への遺伝伝播を防ぐための ミトコンドリア病の治療のオプション

1) ミトコンドリア病のスクリーニング

- Preimplantation genetic testing for monogenic/single-gene defects (PGT-M)

2) 核置換技術: 変異ミトコンドリアの置換

- 紡錘体置換 (Spindle Transfer: ST) 法
- 極体核置換 (Polar Body Transfer: PBT) 法
- 前核期核置換 (Pronuclear Transfer: PNT) 法

ミトコンドリア病のスクリーニングは難しい

PGT-Mとは？

- 胚における変異ミトコンドリア比率のスクリーニング検査
- 胚への侵襲をおさえるための様々な方法が検討されている



極体生検
(**低**侵襲)

分割期胚生検
(**高**侵襲)

胚盤胞生検
(**低**侵襲)

Greco et al. *SpringerPlus* 4:22, 2015

PGT-Mの難点

- 割球間の変異ミトコンドリア率のばらつきによる診断精度の限界
- 変異箇所・疾患によって疾患発症の閾値が異なる
- 細胞分裂を繰り返すことで組織間の変異比率が変化