

(第39回未来医学研究会大会より<特集I>)BMC未来
医学セミナー最優秀発表サビない人体計画～生き活
きとした高齢者社会を～

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-11-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小河, 克徳 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00031713

BMC 未来医学セミナー最優秀発表

サビない人体計画

～生き活きとした高齢者社会を



ソニー 株式会社
BMC46期修了生

小河 克徳

Katsunori Ogawa

1. 緒言

現在日本を始めとする先進国の高齢化が急速に進んでいる。約30年後の2050年には65歳以上の人口比率が40%近くに達し、人口減と相まって深刻な労働力不足が想定される。また同時に、増加する高齢者に対応する医療体制や介護問題など、社会的にも大きな課題として対策を検討していく必要がある。

では、高齢者の身体老化スピードを抑える事ができたらどうであろうか？

65歳を過ぎても元気に生き活きと仕事ができる。医療、介護体制の増加も必要なく、且つ労働力問題も解決ができる。こんな未来社会が作れないか考えてみたい。

2. 提案概要

ミトコンドリアは細胞内で酸素と水素を利用し、

体内必要エネルギーであるATPを生成する器官である。このATP生成過程において、稀に活性酸素(ROS)が発生し、周囲の細胞や遺伝子を傷つける事が老化に影響をしていると考えられている。(=フリーラジカル説 1956年 ハーマンにより提唱)

本稿では、フリーラジカル説を軸に、活性酸素による細胞、遺伝子障害を最小限にするようなミトコンドリアの改変案を提案する。この改変ミトコンドリアにより、老化しにくい体を得る事で、65歳を過ぎても元気に生き活きと働ける社会を提案する。

3. 技術背景

ミトコンドリア改変の話に入る前に、技術背景を説明しておきたい。

フリーラジカル説においては、人体内の90%の活性酸素はミトコンドリア内で発生し、ミトコンドリアの機能障害が老化の原因とも言われている。具体的には、ミトコンドリア内の電子伝

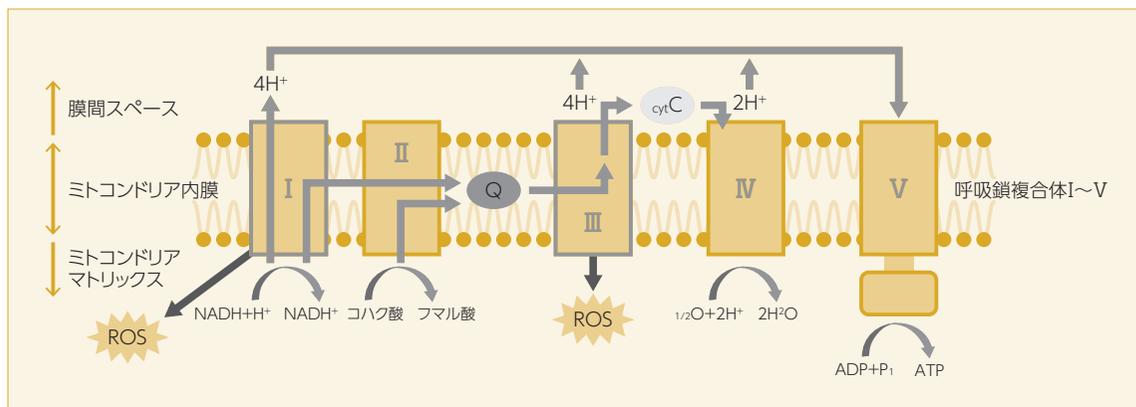


図1 ミトコンドリア電子伝達系

達系 (図1) で発生する活性酸素が、電子伝達系やTCA回路の酵素、タンパク質やミトコンドリアDNA (mtDNA)、ミトコンドリアの内外膜の障害を引き起こすと考えられている。

3-1. 電子伝達系

電子伝達系は生命活動に必要なエネルギー産生(ATP産生)に大きな役目を果たすが、ATP産生過程に使われる酸素のうち1~2%が活性酸素に変わると言われている。5つある呼吸鎖複合体の中で、IとIIIの反応過程で活性酸素が発生する。例えば複合体IIIの反応過程において発生する不安定な中間体であるユビセミキノンが酸素と直接反応して、スーパーオキシドアニオン(O₂⁻)を生成しやすい。

3-2. ミトコンドリアDNA (mtDNA)

次にmtDNAについて触れておく。ヒトDNA(核DNA)は細胞内の核に存在するが、ミトコンドリア内にも別のDNAが存在し、これをmtDNAと呼び、16569個の塩基で構成された非常にコンパクトな環状のDNAである。ミトコンドリア機能のかなりの部分は、核DNAの遺伝情報に司られているが、mtDNAにも、2個のリボ

ソームRNAと、22個の転移RNA、そして13個のタンパク質を作る情報となる計37個の遺伝子がある。

この13個のタンパク質は全て電子伝達系のサブユニットを構成するためのもので、内訳はそれぞれ呼吸鎖複合体Iが7種類、複合体III 1種類、複合体IV 3種類、複合体Vが2種類である。その他の特徴としては、mtDNAは核DNAと異なりヒストンに守られていない為、外部からの影響を非常に受けやすく、活性酸素によるDNA損傷を起こしやすいこと、

また女系遺伝である事などが挙げられる。

3-3. SOD (スーパーオキシドジムスターゼ)

一方で、活性酸素を中和するスーパーオキシドジムスターゼ(SOD)と呼ばれる酵素がいくつか存在する。ヒト体内には、活性中心である金属イオンが事なる3種類のSODが存在する事が知られており、活性中心が銅イオンと亜鉛イオンのSOD1、SOD3、マンガンイオンのSOD2がある。この内、SOD1は主に細胞質内、SOD3は細胞外空間に存在するが、SOD2はミトコンドリア内に局在し、ミトコンドリアで発生する活性酸素の中和に大きな役目を果たしている。

ミトコンドリア内で発生する活性酸素は、SOD2により酸素と過酸化水素に分解され、その後過酸化水素はカタラーゼにより酸素と水に分解される。

SOD2ノックアウトマウスを用いた数多くの研究により、SOD2が老化に大きな影響を与えている事が報告されている。

4. 提案：『ミトコンドリア改変』

ここまでで、活性酸素が老化に大きな影響を与える事、体内の90%の活性酸素がミトコンドリア内で発生すること、またmtDNAそのものが活性酸素により非常に傷つきやすい構造で有る事を述べてきた。そこで、活性酸素と老化の関係について影響を極小化できるようなミトコンドリアが作れないか考えてみたい。

4-1. 方法1：活性酸素を発生させない

老化に影響を与える活性酸素をそもそも発生させないようにミトコンドリアを改変できないであろうか？ 3項で述べてきたように、活性酸素はミトコンドリア内の呼吸鎖複合体I、IIIで発生する事がわかっており、且つそのサブセットを構成するタンパク質の遺伝子はmtDNAにコードされている。このmtDNA遺伝子改変をする事で、電子伝達系における化学反応で活性酸素を発生させないようにコントロールできる可能性があると考えられる。具体的には、セミユビキノンを発生させない事、もしくは発生しても酸素と結合する前に次処理に移れるようにする事が鍵となる。

4-2. 方法2：SOD2をミトコンドリア内で産生する

次に、ミトコンドリア内に局在するSOD2を増加する事ができないであろうか？ SOD2が必要十分に存在していれば、活性酸素が発生してもすぐに中和し細胞やDNAに対する悪影響を抑える

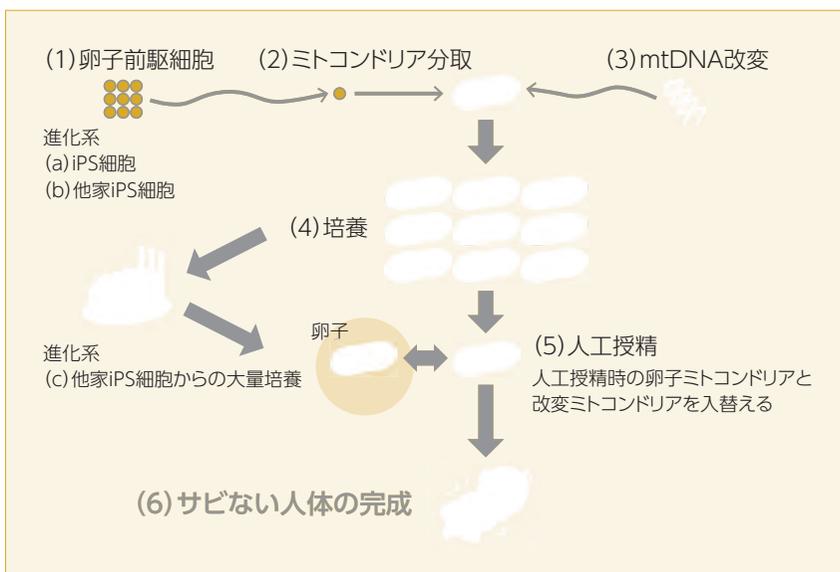


図2 改変ミトコンドリアを使用した人工授精フロー

事が可能となる。SOD2の遺伝子は既知であり、核DNAの6番染色体に存在する事が判っている。この既知のSOD2遺伝子をmtDNAに組み込む事で、ミトコンドリアが独自にSOD2を産生するように改変できる可能性があると考ええる。

4-3. 方法3：mtDNAを傷つきにくい構造に変える

最後に、傷つきやすい構造であるmtDNAを、核DNAのように傷つきにくい構造に改変できないであろうか？ 例えば核DNAの様なヒストン構造をとる事ができれば、活性酸素によるmtDNA損傷を最小限に抑える事が可能となる。

5. 展望

2013年にCRISPR-Cas9技術が提案されたように、遺伝子改変技術は昨今急速に進化し、ゲノム配列の任意の場所を削除、置換、挿入することができるようになり始めている。4項の3つの提案のうち、どのように遺伝子改変すれば良いか、現時点である程度判明しているのは案2のみだが、遺伝子パターンさえ特定できれば、30年後遺伝子改変自体は自由にできるようになっていると考える。よって、4項提案の改変ミトコンドリアが実現できると仮定し、次のような展望を描いてみたい。

5-1. 改変ミトコンドリア人工授精

人工授精における卵子のミトコンドリアを、全て4項提案の改変ミトコンドリアに置き換える人工授精手術を提案する。フローを図2に示す。

具体的には、

(1)(2) 卵子前駆細胞よりミトコンドリアを分取

する。

(通常卵子は一生で発生する数に限りがある為、卵子前駆細胞からの分取を前提とした)

- (3) 分取したミトコンドリアのmtDNAを4項提案の通りDNA改変する。
- (4) mtDNA改変ミトコンドリアを培養する。
- (5) 人工授精時に卵子内(通常)ミトコンドリアを改変ミトコンドリアに入れ替える。
- (6) この人工授精で誕生する子供は、ミトコンドリア起因の活性酸素による老化影響を受けにくい体質(サビない人体)を持っており、現代では高齢者と定義されている65歳を過ぎても活き活きと元気に働く事が可能となる。その効果が認められて30年後はこの改変ミトコンドリアを用いた人工授精が前提となる社会を展望する。

また、mtDNAは女系遺伝で有る為、この人工授精で生まれた女性の子孫は全てこのmtDNAを持ち、ある一定期間後はこの人工授精自体も不要となる可能性も持つ。

進化系としては図2(a) 卵子前駆細胞からではなく、自己iPS細胞からミトコンドリアを分取る事で、非侵襲性を改善できること、図2(b) 他家iPS細胞使用の可能性もありうること、図2(c) (他家移植前提で) 改変ミトコンドリアの大量培養をする事で、処置自体の大幅時間短縮化、簡易化ができることなどが挙げられる。

5-2. iPS細胞移植への応用

5.1は人工授精前提の提案で有る為、効果が得られるのは30年後よりもさらに先になる事になるが、今後益々進化、増加すると思われるiPS細胞移植手術のiPS細胞内ミトコンドリアをこの改変ミトコンドリアに置き換える事で、(移植した

部位が) 局部的に老化影響を受けにくくする可能性はある。

5-3. 副次効果

5.1の人工授精により、筋萎縮性側索硬化症(家族性ALS)なども含めた遺伝子起因によるミトコンドリア病の撲滅も期待できる。

6. 課題

遺伝子治療における最も大きな課題は倫理問題である。しかし、本提案はヒトの個性を左右する核DNAの遺伝子操作ではなく、対象がmtDNAで有る為、核DNA操作に比較するとハードルは低いと考える。また卵子における他家核移植は、既に2015年にイギリスにおいて、母系遺伝性の難病ミトコンドリア病治療として法律で認められた事も付け加えたい。次に、4項の提案実現の為に、どの遺伝子をどう変更すると効果が得られるか、具体的な方法が2016年現在まだ判明していない。またミトコンドリアのIn Vitroでの単独培養も、まだ効率的な方法は提案されていない。2003年にヒトゲノムの全塩基配列が解明されて以降、遺伝子研究はめまぐるしい速度で進化している。30年もかからない近い将来に、4項提案を実現する遺伝子配列が判明する事に期待したい。

7. 結論

もともとは別生命体であったミトコンドリア。共生から長い年月を経て遺伝子の相互依存も進みながらヒト生命体に取り込まれてきた。そのミトコンドリアの遺伝子を組み替える事で、ヒトの老化現象を改善できる可能性がある事は非常に興味

深い。ミトコンドリア遺伝子の組み換えは、核遺伝子とは異なりヒトの個性に影響を与える事が無い点で倫理面でもハードルが低く、今後大きな可能性がある技術であると考ええる。

30年後には、上述の様々な課題が解決され、65歳を過ぎても元気に生き活きと仕事ができる社会が実現している事を切に期待する。

8. (参考) 2015～ 受精卵/ミトコンドリア 関連の世の中の動き

- ・ 2015/2
 - 【世界初】ヒトの受精卵遺伝子の編集、イギリス政府が研究目的で認める
 - 「親3人」の体外受精技術がイギリスで合法化、来年にも実施へ
- ・ 2015/4
 - ヒト受精卵に世界初の遺伝子操作 - 中国チーム、国際的な物議
- ・ 2015/12
 - 日産婦 卵子「若返り」承認 ミトコンドリア注入(オーグメント療法)
日本産科婦人科学会(日産婦)の倫理委員会は、高齢出産での妊娠率向上などを目指し、自分の卵巣の中から採取したミトコンドリアを卵子に注入する自家移植治療について、臨床研究として実施することを初めて承認
- ・ 2016/4
 - ヒト受精卵の遺伝子操作、中国チームが論文発表 2例目
 - ヒト受精卵のゲノム編集、基礎研究は容認 政府調査会(日本)
- ・ 2016/5
 - ヒト受精卵、10日超え培養に成功 米英の研究グループ

略 歴

- 1991年3月 東京都立大学 工学部電気工学科 卒
1991年4月 ソニー(株)入社、ソニー宮(株)設計部
TV、ディスプレイ等の電気回路設計に従事
2001年 ソニー(株)DI事業本部
デジタルカメラ電気回路設計、IC開発に従事
2005年 同 DI事業本部
システム開発プロジェクトリーダー
2007年 SONY ELECTRONICS INC. (USA) 赴任
2009年 ソニー(株) IP&S事業本部
デジタルカメラ 商品設計 統括課長
2011年 同 IP&S事業本部
デジタルカメラ 商品設計 統括部長
2012年 同 IP&S事業本部
デジタルカメラ、カムコーダー商品設計 統括部長
2014年 同 メディカル事業ユニット ライフサイエンス事業部
副事業部長
2015年 同 メディカル事業ユニット ライフサイエンス事業部
事業部長

—現在に至る