

細胞の生死を司るミトコンドリア

～ミトコンドリア由来のROSがもたらす細胞死～

岡 素雅子 (九州大学 医学研究院 基礎放射線医学分野)

序論

ミトコンドリアは生物の進化とともに共生という形で細胞に存在してきた。そしていつからかこの小さな細胞内器官は細胞の生と死を司る存在となった。ミトコンドリアは、共生の過程でDNAの大部分を細胞の核DNAに付与するとともに、自らのエネルギー産生系のなかに核がコードする蛋白質を組み込んでいる。この優れた戦略により、ミトコンドリアは細胞にとっては必須の存在となっている。細胞内呼吸により効率よくATPを産生する発電所であり、主要なカルシウム貯蔵庫、鉄濃度の調整にも関わっている。細胞レベルでは幹細胞性の維持や分化、そして増殖や細胞死に重要な役割をもつ。細胞そのものの運命を制御するオルガネラである。しかし、ミトコンドリアがどのようなメカニズムで細胞の運命を制御しているのかは、いまだ不明の点が多い。本稿では、ミトコンドリアの細胞内呼吸に伴って産生される活性酸素種 (ROS)が、細胞死や分化など細胞運命にもたらす影響とその機序を明らかにした。ミトコンドリアDNAにおける酸化障害は、ミトコンドリア機能不全を介して細胞死を引き起こす。次にミトコンドリアDNAを酸化ストレスから保護することにより、神経変性疾患における細胞死を抑制する新たな治療法を提示する。最後にヒトiPS細胞を用いて、ミトコンドリアのROS生成量を細胞分化の任意の段階で制御する発がんモデルの樹立について報告する。

1.ミトコンドリア総論

ミトコンドリアによる細胞運命のメカニズム解明には、ミトコンドリアのオルガネラとしての特性が重要であることから、ミトコンドリアの構造や細胞内動態、独自のDNAについて述べる。

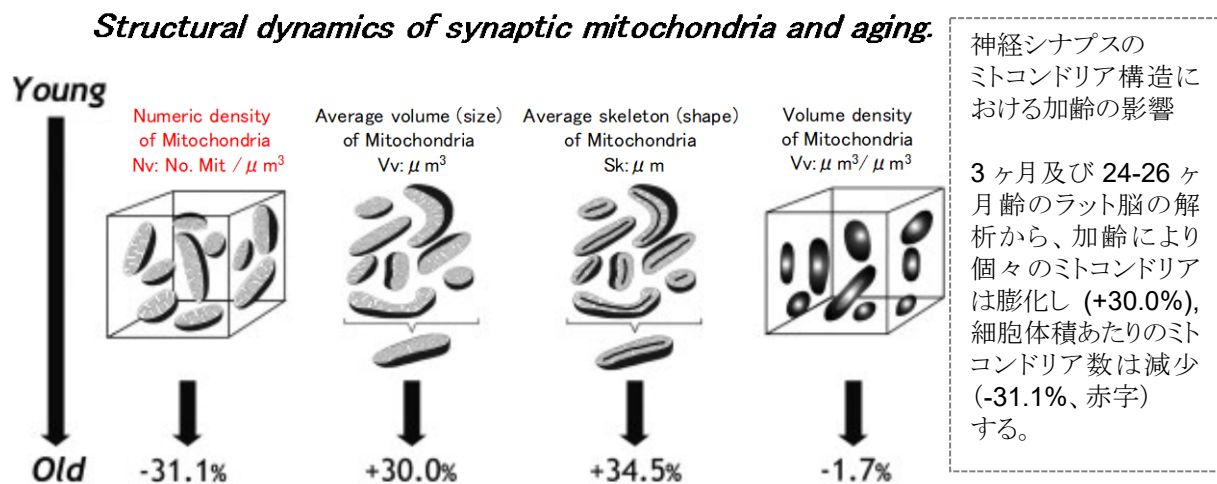
1-1 ミトコンドリアの構造

ミトコンドリアは脂質に富んだ二重膜の構造をしているが、内膜と外膜では脂質の組成は異なっている。細胞内呼吸を行うための電子伝達系は脂質が多い内膜に埋め込まれている(下図、左)。内膜は内側に向かってひだのように陥入するクリステと呼ばれる構造により表面積を増加させ、エネルギー産生の効率をあげている。内膜に囲まれた内腔部分をマトリックスと呼びミトコンドリア独自のDNAが存在している。

抽出し半定量的RT-PCRによりミトコンドリアあるいは核特異的なプライマーで増幅させミトコンドリアDNA /核DNA比として補正することで一細胞あたりの比較解析を行う。

1-5 臓器によるミトコンドリア量の違い

ヒトの臓器では、肝臓、腎臓、筋肉、脳などの代謝の活発な細胞には特に多くのミトコンドリアが存在している。全身の平均では、1細胞中に300個から400個のミトコンドリアが存在している⁴。エネルギーを必要とする心筋細胞では4,000-5,000個、一方で腎細胞にはおよそ1,000個のミトコンドリアが存在していることが知られている⁵。また加齢により神経シナプスのミトコンドリアの数が減少することが、ラットを用いた研究で報告されている⁶(下図)。



1-6 核とミトコンドリアDNAの違い

- (1) 遺伝形式は母系遺伝。初期発生早期に受精の際に入った精子ミトコンドリアDNAは特異的に除去される。母親のミトコンドリアDNAのみが次世代に伝えられる¹。
- (2) 核DNAと異なりヒストンで保護されたクロマチン構造は持たないが、ミトコンドリア転写因子TFAMが結合することで構造的に安定化させている⁷。
- (3) ミトコンドリアDNAサイズは16.5kbと核DNAの 10^5 分の1なのでDNA量としては細胞のDNAの約1%がミトコンドリアDNA量になる¹。
- (4) 核DNAの複製とは同期しない¹。ミトコンドリアDNAは増殖細胞の細胞周期の任意の段階で複製しており、分化した細胞においても複製し続けている⁸。

DNA複製のスピード自体は、真核細胞の核DNAでは2,000 bp/ min⁹でありミトコンドリアDNAでは180-270 bp/ min¹⁰と核と比較して遅いが、一細胞に数百個単位で存在しているミトコンドリアにおいてDNAが複製し続けている。

参考文献

- [1] 新ミトコンドリア学、 共立出版
- [2] *Science*, **283**, 5407:1493-1497 (1999)
- [3] 『ミトコンドリアが進化を決めた』 みすず書房、 ISBN 978-4-622-07340-6 (2007)
- [4] *Journal of Cellular Physiology* **143**, 160-164 (1990)
- [5] *mBio* 12(5):e0235621 DOI:10.1128/mBio.02356-21 (2021)
- [6] *Experimental Gerontology* **43**, 389-393 (2008)
- [7] 生化学 **85**巻、第3号: 160-166 (2013)
- [8] *Exp Cell Res* **289**,1: 133-42 (2003)
- [9] *Bioessays* **39**, 8. DOI: 10.1002/bies.201700070. (2017)
- [10] *Cell* **28**, 4: 693-705. DOI:10.1016/0092-8674(82)90049-6. (1982)

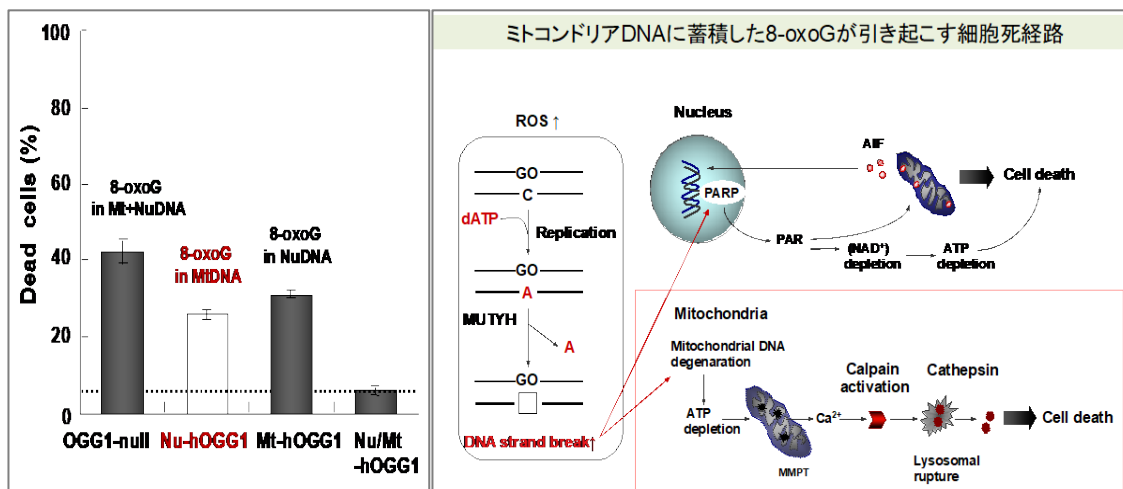
2. 研究の背景

生体内で活性酸素種 (ROS)は主に、ミトコンドリアにおいてエネルギー産生を担う電子伝達系の過程で漏出した電子が、近傍の酸素と反応することで産生される。ミトコンドリアにおける細胞内呼吸により細胞内酸素の90%以上が消費され、そのうち1~5%がROSに変換されている。ミトコンドリアは細胞の中で独自の16.5 kbpの環状二本鎖DNAをもっているが、ROSの生成源に近いことから核DNAと比較して酸化されやすい。ミトコンドリアDNAにはグアニンの酸化体である8-オキソグアニン (8-oxoguanine, 8-oxoG) が核の数十倍、1-2 8-oxoG/10⁴ G 蓄積していることが報告されている (*Methods Enzymol.* 264:442-53, 1996)。DNA中で8-oxoGはシトシンと同様にアデニンと対合することから複製を介してGC→TA型の突然変異を引き起こす。しかし生体は様々な防御機構を持っている。8-oxoG DNA glycosylase1 (OGG1)はシトシンと対合している8-oxoGを除去し、MUTYHは複製後、8-oxoGに対して取り込まれたアデニンを除去する。OGG1, MUTYHはともに核移行型とミトコンドリア移行型を持つことから、ミトコンドリアにおける突然変異蓄積の抑制に重要な役割を果たしている。

2-1 ミトコンドリアDNAに蓄積した酸化塩基がもたらす細胞死のメカニズム

ミトコンドリアDNAに蓄積した酸化塩基8-oxoGが細胞に及ぼす影響を明らかにするためにOGG1欠損マウス胚性線維芽細胞(MEF)に、ヒトOGG1の核型1aのみを安定に発現す

る細胞を樹立した (S.Oka et al. *EMBO J*, 27:421-432, 2008)。この細胞は核における 8-oxoG 除去能が欠損していることから、酸化ストレス誘導剤 menadione 投与後にミトコンドリア DNA にのみ 8-oxoG が蓄積する。この系によりミトコンドリア DNA にのみ 8-oxoG が蓄積すると細胞死が誘導されることを見出した (下図、左)。



次に、ミトコンドリア DNA に蓄積した 8-oxoG が引き起こす細胞死の経路を明らかにした。ミトコンドリア DNA に 8-oxoG が蓄積すると複製を経て 8-oxoG:アデニン対合に変換される。MUTYH 酵素により開始される塩基除去修復反応を介してミトコンドリア DNA が一本鎖に切断される。DNA 複製を介してミトコンドリア DNA の総量が低下し、機能不全が惹起する。ミトコンドリアのエネルギー代謝を保持するための ATP 産生能が低下したことから、ミトコンドリア膜電位が脱分極しミトコンドリア透過性遷移ポア (MPTP) が変化する。MPTP 開口によりミトコンドリアに貯蔵されていた Ca²⁺が放出され Ca²⁺依存性プロテアーゼ、カルパイン活性化に依存して細胞死が引き起こされる。以上により、ミトコンドリア DNA にのみ蓄積した 8-oxoG がミトコンドリア機能不全を介して細胞死を引き起こすことが明らかになった (上図、右)。

2-2 ミトコンドリア転写因子 TFAM によるミトコンドリア DNA の保護

加齢に伴うミトコンドリアの機能低下や抗酸化酵素の活性低下により、ROS 生成が増加することが知られている。過剰に蓄積した ROS が脂質や蛋白質、核酸を酸化することで遺伝情報やシグナル伝達系を障害することで、発がんや神経変性疾患に関わることが示唆されている。アルツハイマー病 (AD) は、神経病理学的にはアミロイド β 蛋白質沈着により形成される老人斑および過剰リン酸化タウ蛋白質凝集による神経原線織変化、そしてそれらに伴う神経細胞変性と脱落を特徴とし、年齢とともに発症が増加する変性疾患である。アルツ

ハイマー病の病態においてミトコンドリア機能障害は重要な役割を持つ。細胞質に蓄積したアミロイド β はミトコンドリアのABAD蛋白質に結合し、ミトコンドリア機能不全とROSの漏出を引き起こすことが報告されている (*Science* 16,304(5669):448, 2004)。AD患者の剖検脳の解析により、残存している神経細胞のミトコンドリアDNAに8-oxoGが高度に蓄積し、酸化塩基除去酵素であるOGG1の発現レベルが変化していることが認められている (*Acta Neuropathol* 103(1):20, 2002, *Neuroreport* 2(13): 2895, 2001)。以上により、ミトコンドリアDNAにおける酸化塩基8-oxoGの蓄積がADの病態を促進していることが示唆される。

転写因子TFAMはミトコンドリアDNAに結合しヌクレオイドと呼ばれる凝集構造をとらせることでDNAを維持し、酸化ストレス暴露からミトコンドリアDNAを保護する働きを持つ蛋白質である(*J Neurosci* 28(34):8624, 2008)。私たちは、TFAMによるミトコンドリアDNA保護がADの病態を改善するかを明らかにするために、3xTgADマウスにヒトTFAMを過剰に発現させたTgマウスを作成した。3xTgADマウスは、家族性ADの原因遺伝子PS1, APP, tauの変異型トランスジーンを持つADモデルである (*J Neurosci* 28(34):8624, 2008)。ヒトTFAMの発現は、ADモデルマウス脳の海馬と大脳皮質における8-oxoGとアミロイド β 蓄積を抑制し、認知機能障害を著明に改善させた。次に神経細胞レベルにおいて、細胞外からのヒトTFAM蛋白投与が及ぼす影響を検討した。アルツハイマー病のモデル神経細胞では、8-oxoG蓄積を伴うミトコンドリア機能低下と神経突起を伸長阻害が認められる。細胞外からのヒトTFAM投与により8-oxoG蓄積が抑制され、神経突起が伸長した。一方、ミトコンドリアに移行するためのシグナルが欠損しているTFAMではこの効果がみられなかったことから、神経ネットワーク維持における、ミトコンドリアDNA保護の重要性が示唆される(S.Oka et al. *Scientific Reports*, 6:37889. 2016)。

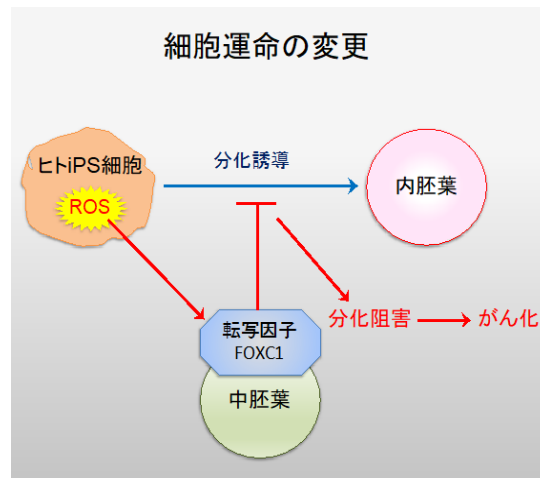
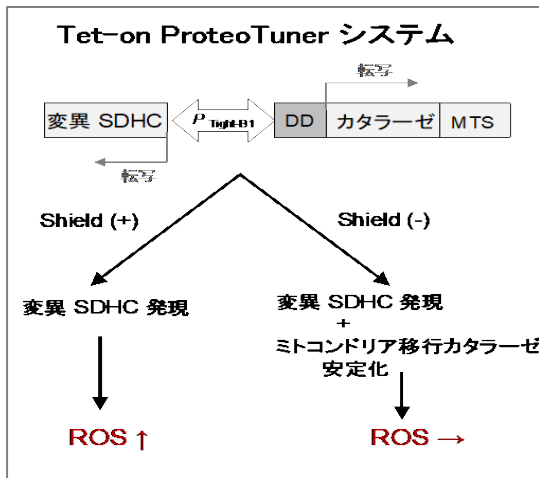
2-3 ミトコンドリア由来ROS生成量を細胞外からコントロールできるヒトiPS細胞の樹立
細胞は正常な分化過程を経ることで、組織を形作り生体の恒常性を維持している。この分化が損なわれることは発がんをはじめとする病気と密接に関連している。一方で、酸化ストレスはがんや神経変性疾患など様々な病気と関係している。細胞の分化運命における酸化ストレスの役割を明らかにすることは病気のメカニズムを明らかにするために重要であるが、酸化ストレスは主に細胞の生命活動に伴って増加するものであることから、内在性の酸化ストレスをコントロールして細胞内環境を再現するモデル細胞の構築が必須となる。

ミトコンドリア電子伝達系(Complex II)を構成するサブユニット、コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素をコードするSDHC遺伝子の変異(I69E)により、ミトコンドリアの機能不全が引き起こされ、ROSが増加することが報告されている(*Mitochondrion* 11:155,2011)。ROS

を増加させるSDHC変異(I69E)蛋白と、ROSを分解する酵素カタラーゼ、両方の発現を細胞内でコントロールすることで任意の量のROSを産生、消去させることが可能となる。細胞の分化運命における ROS の役割を明らかにするため、私は、ヒト iPS 細胞を用いて細胞内 ROS の生成量を自在にコントロールする系を確立した(S.Oka et al. *Cell Death Discovery* 8:150,2022)。

この系によりいくつかの興味深い結果を出すことができた。① 内胚葉への分化初期に ROS を増加させると、転写因子 FOXC1 発現が一過性に増加するとともに内胚葉分化が阻害される。②内胚葉への分化初期に ROS を増加させたヒト iPS 細胞は、マウスにおいて腫瘍形成能を持つ (S.Oka et al. *Carcinogenesis*, 1–8, 2019) 。③ ROS が増加していても分化早期の FOXC1 一過性発現を抑制することで、内胚葉の分化が改善される。

FOXC1 は通常は内胚葉ではなく、中胚葉の早期分化レベルで発現する因子であり、中胚葉マーカーとして知られている。一方で、肝細胞がんや膵がん、大腸がんなどで発現が増加しており、がん細胞の増殖や転移に重要な役割を持つ。異なる胚葉マーカーの発現が予定された分化方向を抑制することが知られていることから、内胚葉分化初期における細胞内 ROS の増加が、中胚葉マーカーFOXC1 の発現を介して分化運命を変えることで、がん化を引き起こすことが示唆される。



Tet-on ProteoTuner による内在性 ROS 制御

ROS を増加させる SDHC 変異(I69E)蛋白と、ROS を分解する酵素カタラーゼ、両方の発現を細胞内でコントロールする (上図、左)。Tet-on ProteoTuner は Tet-on と Shield 蛋白を用いた 2 段階遺伝子発現システムである。DD は DD Tag (Degradation tag)を示している。DD Tag は細胞内でプロテオソームによる分解を受けるための目印となり、カタラーゼにのみ DD Tag を付加発現させる。カタラーゼは通常は細胞内小器官ペルオキシソームに局在して酸化ストレス消去に働く酵素であるが、SDHC 変異(I69E)蛋白によりミトコンドリアで産生する ROS を速やかに消去するために、ミトコンドリアに移行して働くよう設計している。Tet-on 誘導により、細胞内で SDHC(I69E)とカタラーゼの両方が発現するが、Shield を追加投与しなければ SDHC(I69E)のみが発現して ROS が増加する。Shield は DD-Tag に結合することで標的蛋白がプロテアソーム分解を受けないようにする働きをもつ。Shield を追加投与するとカタラーゼが安定化して、ROS が減少する。

【まとめ】

細胞死や分化などの細胞の運命は、様々な因子により左右され決定される。私たちの目的は、ミトコンドリアにおける細胞内呼吸により産生される活性酸素種(ROS)の細胞運命における役割を解き明かし、これを制御し、そして酸化ストレスがかかわる病態の治療に寄与することである。ミトコンドリアはROSの産生源であることから、ミトコンドリアは細胞運命を解き明かす上で重要な鍵となっている。私たちはミトコンドリアから産生されるROSが、除去修復酵素MUTYHを介して細胞死を引き起こすメカニズムを明らかにした。発がんとその進展には多段階のステップが必要であり、初めにがん遺伝子やがん抑制遺伝子に変異が生じ、次に変異を持つ細胞が増殖し、最後に転移能を獲得していく。各々のステップにおいてがん化を抑制するためには、変異の除去修復とともに、がん化能をもつ細胞を排除するため細胞死が重要である。MUTYHは、変異蓄積を抑制するだけでなくDNAの酸化障害が高度な場合は細胞死を引き起こすという、二重のがん化抑制機構を備えている。一方で、MUTYH依存性の細胞死が、酸化ストレス関連の神経変性疾患において神経細胞傷害の原因となることを示唆される。以上により、MUTYHは、酸化ストレス関連の病態における新たな治療標的になると考えられる。

私たちはこれまでに細胞運命におけるROSの役割を明らかにするため、マウス胎児線維芽細胞からヒト疾患モデル細胞、そしてモデルマウスを用いてきた。そして現在、ヒトiPS細胞においてミトコンドリアのROS産生そのものを制御することで、細胞運命を決定する因子の探索を始めている。

*用語の説明

アポトーシス: プログラム細胞死。制御された細胞死ともいう。細胞死は、外的損傷や感染などに伴う偶発的な細胞死（ネクローシス）と生理的な形態や状態を保つための細胞死（アポトーシス）に大別される。発生段階における指の形成の際に指の間の組織はアポトーシスによって除去される。アポトーシスでは細胞残滓は緩やかに代謝されるため通常、炎症反応は伴わない。

NADH: nicotinamide adenine dinucleotide. ミトコンドリアの電子伝達系の複合体ではNADHを酸化している。

8-オキソグアニン: 8-oxoguanine (8-oxoG). グアニンの8位がヒドロキシル化された構造を持つ。主要なDNAの酸化損傷マーカー。複製を介してシトシンと同程度にアデニンと対合する。

ヌクレオイド構造: 核様体 (nucleoid) 構造。ゲノムDNAが折り畳まれた構造体。

ミスマッチ修復: mismatch repair: MMR. 複製で生じた誤塩基対合（ミスマッチ）を見つけ出し、新生鎖側の誤って取り込まれた塩基を除去する修復機構。エラーを含むヌクレオチド鎖を除去した後に再合成を行うことで修復する。

スプライシング: splicing. DNAから転写されたmRNA前駆体に含まれるイントロンを除いてエキソンを連結する反応。スプライシングはイントロン部分の特定の塩基配列と組織特異的なスプライシング制御因子により制御されている。選択的スプライシングとは、1つの遺伝子からスプライシングの違いにより、複数のmRNAを生成する転写後調節機構。

MEF: マウス胎児線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblast)

サザンブロット: Southern blotting. 特定のDNA配列がサンプル中に存在しているのか、配列が維持されているのかを調べるために、標識した短いDNA配列をプローブとして相補的な塩基配列を持つ DNA 断片を特異的に検出する方法。

ローゼロ細胞: ミトコンドリア DNA を完全に欠損した細胞株 (ρ^0 細胞)。RNA ポリメラーゼ阻害剤である臭化エチジウムで培養することによってミトコンドリア DNA の枯渇した細胞を作成する。細胞増殖と維持のためのエネルギーは解糖系に依存している。ミトコンドリアを構成する蛋白質は核とミトコンドリア DNA の両方にコードされている。そのためミトコンドリア機能異常を示す細胞（ミトコンドリア病患者由来の細胞等）の原因が核あるいはミトコンドリア DNA の変異によるものかが不明である。脱核した患者由来細胞の細胞質と ρ^0 細胞を融合させることで、患者由来細胞のミトコンドリア DNA が ρ^0 細胞に融

合された細胞を作成し、癒合細胞のミトコンドリア機能を解析することで原因を特定することができる。

ミトコンドリア膜電位：呼吸鎖複合体による代謝の過程でミトコンドリア内膜を境にプロトン濃度勾配による電位差（ミトコンドリア膜電位）が保たれている。マトリックス側が負の電位に保たれており、ミトコンドリアのATP産生能、膜構造の維持に重要である。

Tet-onシステム：抗生物質テトラサイクリン誘導体、ドキシサイクリンの投与により細胞あるいは動物個体において可逆的に目的遺伝子の発現を調節できる系。

ミクログリア：中枢神経系に存在するマクロファージ。中枢神経系グリア細胞の一つで中枢の免疫担当細胞として知られている。

【セミナー討論】

分裂する能力とがんの特性の関係について

Q: 研究2-3で未分化な細胞を移植してできた腫瘍は悪性腫瘍？

幹細胞では細胞の数を維持するため、制御された分裂能をもつ必要があります。細胞が機能するためには分化することが重要で、分化しないで細胞が分裂し続けている場合、何か異常なことがおきていると考えられます（がんの特性の一つとして観察）。分化ができないということと増殖し続けることは表裏の関係にあり、研究では増殖し続けるという特性に注目して、細胞が未分化であるということを様々な角度から検証している段階となっています。今後、がんとしての特性の確認のため、突然変異が起きているのか（どのような変異なのか）、そして転移など悪性度についてもさらに検討していく予定です。

本文中の以下の計算方法

Q: 「ミトコンドリアDNAサイズは16.5kbと核DNAの10分の1なのでDNA量としては細胞のDNAの約1%がミトコンドリアDNA量になる¹⁾」

ヒトで計算すると以下となります。ヒトの核ゲノムサイズを 3.0×10^9 bp、ミトコンドリアゲノムサイズ 1.65×10^4 bpとした場合、比率は 0.55×10^{-5} になります。では一細胞あたりにどれだけのミトコンドリアDNA量が存在するかというと、通常のヒトの細胞は $2n$ なので核は2倍で 6.0×10^9 bp存在しています。

ミトコンドリアコピー数(細胞に存在している環状ミトコンドリアDNAの数)は組織で異なるのですが、心臓細胞のコピー数5000コピーを用いると $1.65 \times 10^4 \times 5000$ で 8.25×10^7 bp

一細胞あたりで核とミトコンドリアDNA総量 (6.0x10⁹ bp+8.25x10⁷ bp)を100としたとき1.3%がミトコンドリアDNA量になるかと思えます。

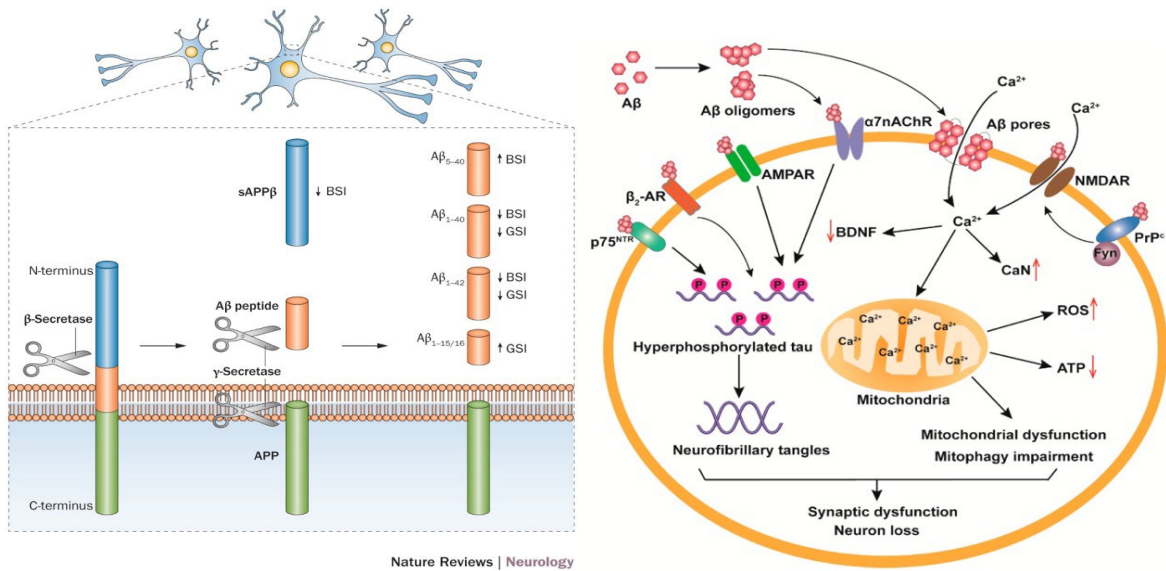
Q: アルツハイマーの原因としてアミロイドβの話が出てくるけれど、これが何を起こしてどうアルツハイマー病に関わっている？

1.アミロイドβはどのように産生されるのか

アミロイドβ蛋白は、アミロイド前駆蛋白(APP)が細胞膜上で酵素により切断されて産生されます。切断酵素セクレターゼは(γ、α、β)と種類があり、酵素の種類と順番によりアミロイドβが作られます。最初にαが働くと作られないが、β→γセクレターゼが働くことで細胞外にアミロイドβ、細胞内にAICDというドメインが切断されて分泌されます。そのためγセクレターゼとの親和性が強くなるAPP変異やセクレターゼの変異により、アミロイドβや切断位置のずれによるアミロイドβ42の産生が増加します(下図、左、*Nature Reviews Neurology*,11:41, 2015)。

2.アミロイドβによる神経毒性のメカニズム

産生されるアミロイドβ分子種は主にアミロイドβ40、アミロイドβ42があり、このうち末端がAlaであるアミロイドβ42は凝集性が高く、アルツハイマー病患者脳において蓄積がみられます。私たちの研究で注目しているミトコンドリアでは、アミロイドβはミトコンドリア内に取り込まれてアミロイドβ結合アルコール脱水素酵素 (ABAD) やシクロフィリンD (CypD) と結合しています(*Int. J. Mol. Sci.* 21:9727, 2020)。ABADは脂質過酸化生成物4-HNEの代謝により酸化ストレスを減少させています (*Neurobiol Aging*, 30(2):325, 2009)。一方、CypDはミトコンドリア膜電位維持に重要で、アミロイドβ結合によりミトコンドリア機能不全とROSの漏出が引き起こされます。その結果、エネルギー代謝の障害を介して神経細胞死に至ります。さらにアミロイドβはオリゴマーを形成して細胞表面の受容体遮断によるシグナル経路を破綻させて、細胞内カルシウム恒常性の崩壊を引き起こします(下図、右、*Int. J. Mol. Sci.*, 21:4477, 2020)。最近の研究では細胞外に凝集沈着したアミロイドβよりも細胞内に取り込まれる可溶性オリゴマーの有毒性が注目されています。



3. ミトコンドリアに注目したアルツハイマー病治療の展望

アミロイドβ蓄積の減少はアルツハイマー病における第一の標的とされてきました。しかし過去に行われてきた臨床開発では、アミロイドβ抗体やセクレターゼ阻害剤によるアミロイドβ抑制で効果が著しくなかったことが報告されています。その原因として、標的であるアミロイドβの分子種の違いや、すでに神経脱落が始まっていた時期であったことなどが挙げられています。

私たちはこれまでに、アルツハイマー病にはミトコンドリア機能不全を中心とした病態の悪循環が存在していることを明らかにしてきました(S.Oka et al. *Scientific Reports*, 6:37889. 2016)。アミロイドβの蓄積により神経障害よりも以前にすでにミトコンドリア機能が低下しており、ROSの生成が亢進していると考えられます。ROSはミトコンドリア機能を維持するうえで重要な核酸やタンパク質、脂質などを酸化することから、ミトコンドリア障害の悪循環を引き起こされています。一旦傷害されたミトコンドリアはROSを漏出し続けることで近傍のミトコンドリアにも傷害が波及するため、この段階でアミロイドβを除去しても病態の進展を止めることは困難であると考えられます。生体における可溶性アミロイドβオリゴマー検出は、アルツハイマー病の病態進展における効果的なマーカーですが、治療のためには、1.検出系を用いた発症早期の見極めとアミロイドβ除去に加えて、2.ミトコンドリア傷害抑制による悪循環の遮断、の併用が重要です。そのためには、私たちが2-2章で提示してきたミトコンドリアDNAの保護、維持機能をもつヒトTFAM蛋白は悪循環を遮断するための有効な治療法として期待できます。