

Mitochondria metabolomics reveals a role of β -nicotinamide mononucleotide metabolism in mitochondrial DNA replication

野見山, 倫子

<https://hdl.handle.net/2324/4784513>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏名： 野見山 倫子

論文名： Mitochondria metabolomics reveals a role of β -nicotinamide mononucleotide metabolism in mitochondrial DNA replication

(ミトコンドリアメタボロミクスで明らかとなったミトコンドリアDNA複製における β -NMN代謝の役割)

区分： 甲

論文内容の要旨

ミトコンドリアDNA (以下mtDNA) の複製は厳密に制御されており、細胞機能の恒常性維持に必要であるが、ミトコンドリア代謝との関係性は不明であった。ミトコンドリアを迅速に単離する手法を併用したメタボロミクスによって、ミトコンドリア代謝とmtDNA複製の関係を解明できる可能性がある。そこで、本論文ではまずミトコンドリアメタボロミクスの新たな方法論を提案する。これは *Streptococcus pyogenes* の溶血毒素streptolysin O (以下SLO)を使用した迅速なミトコンドリア単離手法である。培養細胞HEK293を用いた検討により、SLO法は同時に他検体を処理する時間と労力を省力化でき、またHEK293細胞以外の他のさまざまな細胞株にも適用できることがわかった。さらに、解糖系阻害剤である2-デオキシグルコースに応答したミトコンドリアATPの動的な減少を定量することも可能であった。この手法に基づき、mtDNA複製の活性化に関連するミトコンドリア代謝物を探索した結果、ヌクレオチドとNAD+が顕著なシグネチャーであることを発見した。最も注目すべきは、NAD+の前駆体である β -NMN (β -ニコチンアミドモノヌクレオチド)をHEK293細胞に処理すると、ミトコンドリア内のヌクレオチドが増加しヌクレオシドとヌクレオチドの分解産物が減少することによってmtDNA複製の速度が活性化及び改善されることを見出した。我々の結果は、 β -NMN代謝がmtDNA複製を補助する上で、ミトコンドリアのヌクレオチドプールバランスを調節する重要な役割を果たすことを示唆している。

