

# Mitochondria metabolomics reveals a role of $\beta$ -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)



(別紙様式2)

氏名	野見山 倫子
論文名	Mitochondria metabolomics reveals a role of $\beta$ -nicotinamide mononucleotide metabolism in mitochondrial DNA replication
論文調査委員	主査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 住本 英樹 副査 九州大学 教授 中山 敬一

## 論文審査の結果の要旨

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る。ミトコンドリアの迅速単離法を併用するメタボロミクスは、両者の関係解明に有効である可能性がある。そこで、申請者らはまず *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を検討した。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分かった。さらに、解糖系阻害剤2-デオキシグルコースに応答したミトコンドリアATPの動的減少を定量することも可能であった。この手法に基づき、Twinkleヘリケースの過剰発現による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 $\text{NAD}^+$ が顕著に変化することを見出した。注目すべきことに、HEK293細胞を $\text{NAD}^+$ の前駆体である $\beta$ -NMN ( $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド) 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が判明した。この結果は、 $\beta$ -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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。