

2024 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

吉永 直人

理化学研究所 環境資源科学研究センター
基礎科学特別研究員

ミトコンドリア DNA 変異から生じる老化プロセスの解明

研究成果の概要

ミトコンドリアは独自の DNA(mtDNA)を持ち、エネルギー産生などの不可欠な細胞機能を担っている。mtDNA 変異は加齢により蓄積し、変異型 mtDNA の割合が閾値を超えるとミトコンドリアが機能不全を起こし、加齢性疾患などを生じると考えられている。そのため、mtDNA 変異により生じる経時的なミトコンドリア及び細胞機能の変容を理解することは、老化に伴う生体ロバストネスとレジリエンスの変化を解明する上で非常に重要である。本研究では、独自技術であるミトコンドリア標的遺伝子送達システムを用いて、あらゆる変異導入を可能とする mtDNA 編集技術の確立を目指している。これまでの検討から、導入した外来 DNA は長期間維持されず、発現したタンパク質も速やかにミトコンドリアから排出されていることが示唆されていた。そこで、ミトコンドリアにおいて持続的に遺伝子発現を行うようにプラスミド DNA を再設計したところ、少なくとも 3 週間程度外来遺伝子をミトコンドリアで発現させることに成功した。また、点変異を導入した mtDNA そのものを調製し、送達することも可能となった。しかしながら、導入した変異型 mtDNA 遺伝子はエネルギー産生に不利であるため、蓄積せずに徐々に変異率が低下していくことが分かった。この問題を解決するため、今後、ミトコンドリア薬剤選抜マーカーをプラスミド DNA および外来 mtDNA に組み込み、プラスミド DNA または外来 mtDNA を導入したミトコンドリアが選抜されるようにシステムを設計し、長期間持続する mtDNA 変異率の制御を試みる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Naoto Yoshinaga and Keiji Numata, Poly(A) Tail Length of Messenger RNA Regulates Translational Efficiency of the Mitochondria-Targeting Delivery System, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2024, 10, 10, 6344–6351