

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

2022 年度
年次報告書

吉永 直人

理化学研究所 環境資源科学研究センター
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ていき、変異型 mtDNA 量が閾値を越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。しかしながら、mtDNA 変異を自在に制御することはいまだ実現されておらず、mtDNA 変異蓄積に伴う細胞機能の変化を評価することは極めて困難である。そこで本研究では、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す。変異率や変異位置を厳密に制御した mtDNA 編集が達成された後、マルチオミクス解析を通じて細胞内の機能を網羅的に評価することで mtDNA から生じる細胞機能の変容を RNA・タンパク質・代謝物レベルで解明する。本年度は、ガイド RNA と Cas9 タンパク質、さらに GFP をコードする“all-in-one”プラスミド DNA を作製し、ミトコンドリア内部での効率的な遺伝子発現を達成した。GFP 発現量から、30%程度の細胞において十分量のタンパク質発現が得られた。さらに、mtDNA を抽出し、標的領域における変異の有無を評価したところ、Indel 変異の導入が確認された。これらの結果から、本システムを用いることで mtDNA を編集可能であることが示唆された。