

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	谷 春菜
研究機関名	東北大学
所属部署名	加齢医学研究所
役職名	助教
研究課題名	革新的 mtDNA 操作による病態発症機序の統合的理解
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

mtDNA はミトコンドリアが有する独自のゲノムであり、エネルギー産生に重要な呼吸鎖複合体のサブユニットの一部をコードしている。mtDNA に生じる病原性変異は、ミトコンドリア病をはじめとする多様な疾患の原因となることが約半世紀にわたる臨床研究を通じて明らかにされてきた。しかしながら、mtDNA に対する遺伝子操作技術の開発が長らく困難であったことから、核 DNA 変異に対する研究と比較して逆遺伝学的アプローチが著しく遅れており、未だ mtDNA 変異に起因する疾患に対する詳細な発症機序の解明や根本的な治療法の確立には至っていないのが現状である。

本研究では、これまで操作が極めて困難であった mtDNA に対して、新たな塩基編集技術を開発・改良し、これを疾患モデルの樹立および創薬研究へと応用することを目的としている。特に当該年度においては、任意の塩基に対して一塩基置換を誘導する mtDNA 塩基編集ツールの性能向上を主な課題とした。近年報告されている既存の塩基編集技術を用いた先行研究に基づく手法では、ミトコンドリア内への局在性や編集活性が不十分であった。そこで本研究では、ミトコンドリア移行配列の改良や、使用するデアミナーゼの変異体の選択といった工夫を行い、マウス培養細胞およびヒト培養細胞のそれぞれに最適化された編集ツールの構築に成功した。

さらに、マウス細胞系において最適化されたツールを用いることで、特定のターゲット塩基に対する塩基置換の導入に実際に成功し、変異型 mtDNA を含有する細胞株を得ることができた。これらの細胞をもとにシングルセルクローニングを行うことで、変異型 mtDNA の比率が高いクローンの選別にも成功している。今後は、これらの変異 mtDNA を高率に含む細胞株を用いて、ミトコンドリア機能への影響を詳細に解析する予定であり、得られた知見を基盤として、疾患モデルマウスの作製へと展開していく予定である。