

研究課題名 ミトコンドリアDNA変異から生じる老化プロセスの解明

研究者氏名 吉永 直人 (理化学研究所 環境資源科学研究センター バイオ高分子研究チーム 基礎科学特別研究員)



研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
(研究総括: 三浦正幸、2022年度発足) 1期生

研究の概要

加齢性疾患との関連が強く示唆されているミトコンドリアDNA(mtDNA)変異を出発点とした細胞機能の変容(老化)機構を解明する。この目的に向けて、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、mtDNAを自在に編集する手法を確立する。そして、複数の細胞種に対して様々なmtDNA変異を導入して、マルチオミクス解析から細胞内での転写産物や代謝物を定量することで、mtDNA変異に由来する機能変容を捕捉する。さらに、mtDNA変異を持つ老化細胞に正常なmtDNAを供給した際に、転写産物や代謝物の産生プロファイルが元に戻る(若返る)かどうか評価する。

提案研究終了時の達成目標

自在なmtDNA編集技術を確立し、mtDNA変異から生じる細胞機能変容メカニズムを解明することで老化関連遺伝子やマーカーを見出す。

提案研究の独創性、新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

mtDNA変異と老化の関係性は長年にわたり議論されてきたが、そのほとんどは核ゲノム上のミトコンドリアタンパク質の制御や既に老化した細胞の解析により行われてきた。本研究では、独自技術によりミトコンドリアに効率的にDNAを導入し、これまで困難であった多岐に渡るmtDNA編集を実現させることで、mtDNAから生じるイベントを経時的に捉える。さらに、本技術は老化細胞への野生型mtDNAの補給も可能であるため、本研究では老化の可逆性の評価も行うことができる。

提案研究の挑戦性

これまで人工的に作製できなかったmtDNA変異をもつモデル細胞を作製する。そしてマルチオミクス解析により老化関連遺伝子やマーカーを見出すことで、健康長寿社会実現への貢献に挑戦する。

研究の将来展望

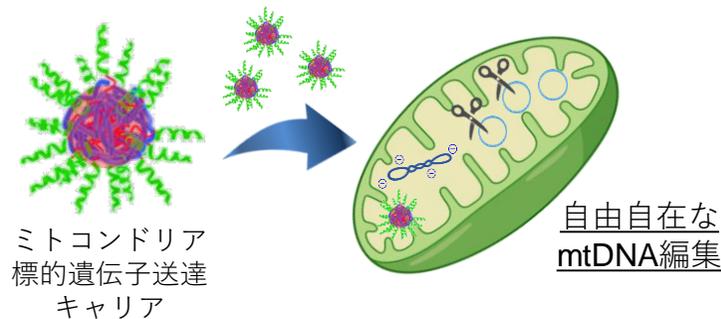
(1) 学術研究としての、さがけ研究成果の将来展開

- ・ゲームチェンジャーとなるmtDNA編集技術を用いて、老化やミトコンドリア病などのmtDNA変異と関連する疾患のメカニズムを解明する。
- ・マルチオミクス解析から見出された老化関連遺伝子やマーカーに関する情報をもとに、抗老化作用を示す化合物の探索を行う。

(2) さがけ研究成果と社会との将来の接点(新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

- ・mtDNA編集技術及び老化関連マーカーに関して、知的財産権の取得及び活用を行い、医療資源として利用されるよう社会普及に取り組む。

mtDNA編集技術確立



マルチオミクス解析によるmtDNA編集から生じる細胞機能変容(老化)の解明

