

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	石川 香
研究機関名	筑波大学
所属部署名	生命環境系
役職名	助教
研究課題名	ミトコンドリア病の未知の病態形成機構の解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

昨年度中に樹立に成功した、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の $tRNA^{Leu(UUR)}$ 遺伝子に点突然変異を有するマウスを用いて、10 カ月齢時点までの病態解析を行った。このマウスは、若齢時はほとんど正常だが、次第に高血糖となり、10 カ月齢時点では II 型糖尿病と類似した病態を呈することが明らかとなった。病態発症の機序として、今回マウスに導入した点突然変異があると、ミトコンドリア内で転写された RNA のプロセッシングに異常が生じ、それが原因となって翻訳過程にも影響が生じるためではないかと想定された。これらの成果は、Nucleic Acids Research 誌に投稿し、掲載された。10 カ月齢時点では脂肪肝も見られたため、今後より加齢させた場合に肝臓の病理や血糖値の恒常性がどのように変化していくかに着目しながら解析を進める予定である。

また、核とミトコンドリアの相互作用を起点とした病態発症機構の解明を目的として、ミトコンドリアの分裂因子 Drp1 の血球特異的 KO マウスと、大規模欠失突然変異型 mtDNA (Δ mtDNA) を有する既存のミトコンドリア病モデルマウス (Mito-mice Δ) を掛け合わせ、血球系で Drp1 が KO された Mito-mice Δ を作製した。このマウスの血球系における病態を通常の Mito-mice Δ や Drp1 KO マウスを比較したところ、 Δ mtDNA の蓄積が Pearson 病様の貧血の原因となること、 Δ mtDNA と Drp1 の KO の共存によって貧血の病態が相加的に悪化すること、Drp1 の KO は白血球の Lineage の割合に大きな変動をもたらすことなどが明らかとなった。これらの結果は、核 DNA にコードされた遺伝子の機能の有無が mtDNA の突然変異による病態形成に様々な影響を及ぼしていることを示している。本成果は、Pharmacological Research 誌に投稿し、掲載された。