2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

昨年度 10 カ月齢時点までの病態を報告した、ミトコンドリア DNA（mtDNA）の *tRNA*$^{Leu(UUR)}$遺伝子に A2748G 点突然変異（ヒト A3302G 変異相当）を有するマウスを用いて、20 カ月齢まで加齢した時点での病態解析に着手した。10 カ月齢時点では脂肪肝が認められていたが、20 カ月齢の個体では脂肪滴が消失しており、一見脂肪肝が寛解したかのように見られた。しかし、シリウスレッド染色で赤く染まるコラーゲン繊維が増加しており、線維化が進んでいると推測された。線維化は肝炎や肝硬変の兆候であるため、10 カ月齢から 20 カ月齢までの加齢によって、肝臓の病態が脂肪肝から肝炎あるいは肝硬変へと遷移した可能性がある。本モデルマウスのより詳細な解析により、同一の mtDNA 変異を有する患者間でもミトコンドリア病の病態が多様となる一つの要因として、加齢という要素があることを提唱できる可能性があり、今後も継続的に加齢病態を解析していく予定である。

ヒトミトコンドリア病の原因として最も報告例が多い、*tRNA*$^{Leu(UUR)}$遺伝子の A3243G に相当する、マウス A2689G 変異をマウス培養細胞中で濃縮する計画は、mito-TALEN のトランスフェクションの難しさなどによって当初の予定よりも大幅に遅れていた。現在、京都大学の杉山教授のグループとの共同研究により、mtDNA の特定の塩基をアルキル化する化合物 mito-PIP を用いた濃縮を試みているが、従来の A2689G 変異検出系の検出感度が低いことが大きな課題であった。そこで 2023 年度にデジタル PCR を用いた新たな変異検出系の樹立に取り組み、従来の 5%程度の検出感度を 0.3%程度まで高めることに成功した。今後は、この高感度検出系と mito-PIP の両方を活用して A2689G の濃縮を実現したい。