

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	荒磯 裕平
研究機関名	金沢大学
所属部署名	医薬保健研究域 保健学系
役職名	准教授
研究課題名	ミトコンドリア動態に着目した初期発生の研究
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

卵細胞の成熟異常、初期発生における生育異常に起因する不妊症等の病態を解明するための新規アプローチとして、ミトコンドリアの恒常性維持機構に着目し、ゼブラフィッシュを用いた機能解析を行った。

膜透過装置やシャペロンによって制御されるタンパク質輸送システムに着目し、遺伝子ノックアウト体の作成を試みた。その結果、タンパク質の仕分けに関わるシャペロンタンパク質についてホモノックアウト体の樹立に成功した。ノックアウト体は野生型に比べて優位な体長減少が認められたが、ミトコンドリア呼吸活性は野生型と同等であった。次世代シーケンス解析による遺伝子発現解析では、ホモノックアウト体において視覚・眼球形成に関わる遺伝子群に発現パターンの変化が確認された。実際、ホモノックアウト体に対して視覚試験を実施したところ、顕著な視力低下が認められた。今後は、ミトコンドリア内のシャペロンの欠失が視覚異常をもたらす分子機序を検証することで、タンパク質輸送の破綻が初期発生過程にもたらす影響を明らかにする。

また、ゼブラフィッシュ成魚から卵母細胞を採取し、次世代シーケンス解析によって遺伝子発現プロファイルと比較する手法を構築した。現在、成魚の老化に伴う卵母細胞の発現プロファイルの変化を解析し、遺伝子発現が顕著に変化する遺伝子の絞り込みを実施している。同定された候補遺伝子に対して機能解析を行い、老化による卵母細胞の機能低下について新規知見が得られることが期待される。

3 年目は、ミトコンドリアタンパク質輸送システムに対する変異モデル生物を作成し、遺伝子発現・生理学解析が進展した。4 年目以降は、これまでのゼブラフィッシュ解析を発展させるとともに、クライオ電子顕微鏡や高速原子間力顕微鏡による構造解析手法を取り入れ、特に *in situ*、*in vivo* での構造解析にトライすることで、ミトコンドリア異常化の分子機構に迫りたい。