

## ミトコンドリア内の遺伝子発現を制御： 遺伝性疾患に治療の可能性拓ける

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) のガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム (Ganesh Pandian Namasivayam) 助教、杉山弘 (すぎやま・ひろし) 連携主任研究者 (兼 理学研究科 教授)、日高拓也 (ひだか・たくや) 理学部修士課程学生らの研究チームは、独自に開発した化合物をミトコンドリア内の DNA に結合させることで、神経・筋肉疾患に関わる遺伝子を抑制することに成功しました。

DNA は、転写因子といわれるタンパク質がその配列に結合して情報を読み取り、書き写すことで、遺伝子発現 (DNA の持つ情報を元に実際の生体現象を生み出す作用) が起こります。「ピロールイミダゾールポリアミド (PIP)」という化合物は、生体細胞内の特定の DNA 配列に結合することで、転写因子が DNA 鎖の特定の部分と結合するのを防ぎます。これによって DNA 情報の転写を抑制、疾患の要因となる遺伝子の発現を抑制します。

DNA は、その大半が核の中にありますが、ミトコンドリア内にも少量の DNA が存在します。PIP は、核膜を通過して核内の DNA と結びつく能力を持っていますが、ミトコンドリア膜を通過することはできません。グループでは、ミトコンドリアのエネルギー障壁を乗り越える力を持つ「ミトコンドリア透過性ペプチド (MPP)」によって PIP を補完することで、PIP がミトコンドリア膜を通過するように改変することに成功しました。

MPP を結合した PIP は「MITO-PIP」と呼ばれ、ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) の DNA への結合をブロックするよう設計されたものです。TFAM は ND6 と呼ばれる遺伝子を含む様々なミトコンドリア遺伝子の転写に大きく関与しています。グループは TFAM を阻害する MITO-PIP が標的配列に高い親和性を示すことを発見し、与える MITO-PIP の濃度の違いによって、ND6 遺伝子の発現を 60 パーセントから 90 パーセント低下させました。次に、蛍光を発する分子を標識として MITO-PIP に付け、特殊な顕微鏡を使って、MITO-PIP が細胞の核内ではなくミトコンドリア内部に集まることを確認しました。

ND6 は、中心視力の低下を引き起こすレーベル遺伝性視神経症や、ミトコンドリア性筋障害、筋力低下、発作、学習困難など、様々なミトコンドリア異常に関係しています。パンディアン助教は、「今後病気のミトコンドリアを識別してその内部にだけ集まるような次世代版の MITO-PIP を開発したい」と語ります。

今回の研究は、ミトコンドリア遺伝子治療における臨床の可能性をもたらすだけでなく、今後、特定の配列に結合することでミトコンドリア・ゲノムを改変することができるような、DNA を用いた新たな化合物の開発に新たな道を開く基盤となります。

本成果は、6月16日に米科学誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版で公開されました。

---

## 研究プロジェクトについて

---

JSPS基盤研究(S)“人工遺伝子スイッチを用いた遺伝子発現の制御と機構の解明”[16H06356]  
JSPS挑戦的萌芽研究“治療に有効な遺伝子を制御する自然を模倣した革新的小分子化合物”  
[26670055]  
京都大学「知の越境」融合チーム研究プログラム 2017

---

## 論文タイトル・著者

---

“Creation of a Synthetic Ligand for Mitochondrial DNA Sequence Recognition and Promoter-Specific Transcription Suppression”

著者：Takuya Hidaka, Ganesh N. Pandian, Junichi Taniguchi, Tomohiro Nobeyama, Kaori Hashiya, Toshikazu Bando, and Hiroshi Sugiyama

*Journal of the American Chemical Society* | DOI: 10.1021/jacs.7b05230

---

## iCeMS について

---

京都大学 高等研究院 物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS＝アイセムス) は、文部科学省「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」に平成 19 年度に採択され、平成 29 年にはその研究水準および運営が世界トップレベルであるとして、「WPI アカデミー拠点」に認定された研究拠点です。iCeMS では、生物学、物理学、化学の分野を超えて新しい学問を作り、その学問を社会に還元することを目標に活動している日本で唯一の研究所です。その新しい学問からは、汚水や空気の浄化といった環境問題の解決、脳の若返りといった医療に役立つ可能性を秘めたとてつもないアイデアが次々と生まれています。

詳しくはウェブサイトをご覧ください。 <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/>