

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1298 号	氏名	太田 あずさ
審査担当者	主査 齋藤成昭 (印) 副主査 須島 浩康 (印) 副主査 中村 桂一郎 (印)		
主論文題目: Mitochondrial nucleoid morphology and respiratory function are altered in Drp1-deficient HeLa cells (ミトコンドリアの核様体形態と呼吸機能は Drp1 が欠損した HeLa 細胞において変化する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究では、「ヒト培養細胞 (HeLa 細胞) において、ミトコンドリアが正しい形態を保ち、また高い呼吸活性を維持するためには、融合と分裂が適切なバランスで起こることが重要となる」という結論が、過不足のない実験的証拠によって、論理的かつ明確に導かれている。本研究の成果は、ミトコンドリア異常に起因する神経変性疾患の発生機序を理解する上で重要であり、そのような疾患に対する治療法開発の礎となる。また、「ミトコンドリアの形態や呼吸活性をコントロールする分子メカニズム」という基礎生物科学的課題の解明にもつながる優れた研究であり、博士論文研究としてふさわしい。

論文要旨

ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すダイナミックな細胞小器官である。ダイナミン様 GTPase タンパク質である Drp1 はミトコンドリアの分裂に重要な役割を持つ。ヒトの培養細胞での Drp1 の生理学的役割を解析するために、私たちは CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術を用いて、Drp1 を欠損させた HeLa 細胞を作製した。蛍光顕微鏡下で Drp1 欠損 HeLa 細胞を観察すると、ミトコンドリアが長くなるだけでなく、ミトコンドリア DNA (mtDNA) が集まって形成される核様体が非常に大きくなっていた。次に私たちは、Drp1 欠損 HeLa 細胞で酸素消費速度を測定し、ミトコンドリア呼吸活性が低下していること、またこの呼吸活性の低下はミトコンドリア融合因子を抑制することで回復することを明らかにした。さらに、ミトコンドリアのコピー数が増加しないにもかかわらず、Drp1 欠損 HeLa 細胞で呼吸鎖サブユニットの発現量が抑制されていた。これらの結果から、ヒトの細胞においてミトコンドリアの分裂が呼吸活性と mtDNA から成る核様体の形態維持に必須であることが示唆される。