

## 博士学位論文審査結果要旨

西暦 2022 年 1月 28日

研究科、専攻名 バイオ・情報メディア研究科研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 岡本 瑞穂

論文題目 「mitochondria DNA copy numberがコエンザイムQ10量と呼吸鎖複合体遺伝子発現量に及ぼす影響」

### 審査結果の要旨

令和4年1月28日に東京工科大学において、学位申請者岡本瑞穂の学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

細胞内小器官であるミトコンドリアには、核のDNAとは異なるミトコンドリア独自のDNAが存在する。ミトコンドリアDNA量 (mitochondria DNA copy number) は、さまざまな生理条件下で変動する。本論文は、mitochondria DNA (mtDNA) copy number (mtDNAcn)の変動がミトコンドリアの分子群に及ぼす影響とその機序を解析したものである。

第1章では、本研究の背景と問題点、それを踏まえた本研究の目的を記述している。本論文では、ミトコンドリア分子群の中で特にコエンザイムQ10 (CoQ) に注目している。CoQはミトコンドリア電子伝達系の必須因子であり、脂溶性の抗酸化物質としても重要である。また、老化や疾病においてその量の低下が報告されている。mtDNAもまた、加齢や疾病、炎症のバイオマーカーとして注目されている。しかしながら、mtDNA量とCoQ量の横断的な研究は少ない。そこで本論文では、mtDNAに注目し、生理的条件下や人為的にこの濃度を変動させた場合のCoQ量を解析した。またその合成酵素遺伝子発現量の挙動の解析を通じてCoQ量の制御機構の解明を試みた。

第2章では、モノサイトのマクロファージへの分化過程をモデルとして検討した。モノサイトのマクロファージへの分化では、Mitochondrial transcription factor Aの低下とmtDNAcnの増加が確認された。CoQ量には大きな変動は認められなかった。意外なことに、PMA投与によりmtDNAcnの増加が認められたものの、mtDNAにコードされた遺伝子の発現量はむしろ低下していた。mtDNAには、呼吸鎖複合体蛋白質の遺伝子群がコードされている。TEMによるミトコンドリア解析においてもミトコンドリアの電子密度の低下が確認された。また、ミトコンドリアのマーカーであるTom20タンパク質も低下していた。ミトコンドリア量やmtDNAにコードされた遺伝子発現量の低下の解明を目的として、ミトコンドリア制御因子の遺伝子発現量を測定した。マクロファージへの分化に伴いSIRT-1が低下し、PGC-1 $\alpha$ の脱アセチル化量が低下するなどミトコンドリア

ア制御の中心的な転写因子の変動を見出した。結果、NRF-1 と TFAM が低下することにより、mtDNA にコードされている呼吸鎖複合体遺伝子タンパク質群の遺伝子発現量が低下する可能性を見出した。

第 3 章では、mtDNAcn を薬剤を用いて人為的に低下させたときの CoQ10 量の解析を行った。mtDNAcn の低下により、CoQ 量はむしろ増加した。mtDNAcn の低下により、ミトコンドリア制御因子である SIRT-1 や PGC-1 $\alpha$  は増加しており、ミトコンドリア機能を回復させるために CoQ10 量を増加させている可能性が示唆された。CoQ10 量の増加機構の解明のため、CoQ 合成酵素や CoQ 結合タンパク質プロサポシン (Psap) の遺伝子発現量の解析を行ったところ、これらの遺伝子量に増加が認められた。

第 4 章では第 3 章の知見に基づき SIRT-1 や Psap に注目した。SIRT-1 や Psap のノックダウンによる CoQ 合成酵素や CoQ10 量の解析を行った。SIRT-1 KD 株と Psap KD 株では CoQ 合成酵素群の一部の遺伝子発現量が低下した。興味深いことに SIRT-1 KD 株では Psap 遺伝子の発現量も低下した。Psap KD 株では CoQ10 量の低下が見られた。このことから、SIRT-1—Psap—CoQ の経路により CoQ 量が制御されているという新たな制御機構の可能性が示唆された。

第 5 章では、メダカの CoQ10 量の解析を行った。メダカも加齢により CoQ10 量が低下した。メダカの受精卵の CoQ10 量は成熟とともに増加した。この際、CoQ 合成酵素遺伝子群のなかで coq9 の mRNA 発現量も同時に増加した。

以上の結果は CoQ 生合成調節機構の解明に寄与すると考えられる。これらの知見をもとに CoQ 生合成の増強を介した新たな抗加齢戦略の発展が期待される。上記の研究に対する学位審査公開発表及び応答も妥当なものであり、審査員会は、本論文の著者に対し、博士（工学）の学位を授与するための十分な学力と能力を有しているものと認める。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 藤沢 章雄