助成番号 210565	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ヒト初期発生におけるミトコンドリア内膜融合因子の役割の解明		
研究テーマ（英文）	Role of mitochondrial inner membrane fusion factors in human development		
研究期間	2021 年 ～ 2022 年	研究機関名	東京薬科大学
研究代表者	氏名（漢字）	長島 駿	
	氏名（カタカナ）	ナガシマ シュン	
	氏名（英文）	Shun Nagashima	
	所属機関・職名	東京薬科大学・助教	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		
	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

ミトコンドリアはエネルギー産生だけでなく、シグナル伝達の場としても機能するオルガネラである。ミトコンドリアは臓器や細胞によって形態が異なり、その役割も異なる。正常なミトコンドリアの働きが個体発生に重要であることは明らかであるが、その詳細な分子メカニズムは未解明な部分が多い。ヒトの初期発生過程の解明は、発生段階に原因があるとされている先天性心疾患や不妊問題解決の糸口となる可能性があるが、ヒト胚を用いた研究は倫理的な問題があり、ヒト初期発生過程の解明が進まない要因のひとつとされている。近年報告されたヒト人工擬似胚であるガストロイドは、胚に類似した遺伝子発現を示す哺乳類発生の三次元体外モデルであり、心臓と神経系の原始的な構成要素は発生しているが、生きた胎児になるために必要な脳などの細胞を形成する構成要素を一部欠いており、ヒト初期発生研究に適した実験系である。本研究では、ヒト iPS 細胞の最適な細胞株の検討、分化誘導時に用いる最適なカイロン濃度を検討し、70%程度の割合でヒト iPS 細胞からガストロイドを分化誘導する実験系の構築に成功した。さらに神経外胚葉マーカーである SOX2 の下流に赤色蛍光タンパク質である tdTomato を発現する iPS 細胞を樹立し、容易にガストロイドの分化誘導の変化を確認できる実験系の構築に成功した。ミトコンドリア内膜融合因子である Opa1 を欠損したヒト iPS 細胞の作製を試みたが、研究期間中に Opa1 の発現が欠失するクローンは得られなかった。ガストロイドと並行して進めていた褐色脂肪細胞への分化誘導の実験において、Opa1 の欠失が褐色脂肪細胞の分化誘導を抑制することが認められた。さらにミトコンドリア外膜融合因子である Mitofusin1 の欠失においても分化誘導の抑制が認められ、ミトコンドリアの融合が細胞の分化を制御する可能性が見出された。今後も本研究を進展させ、ヒト初期発生におけるミトコンドリア融合の役割の解明を行いたい。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Mitochondria are organelles that function not only in energy production but also in signal transduction. It is clear that mitochondrial function is important for development, but the detailed molecular mechanisms remain largely unexplored. Elucidating the process of early human development may provide clues to solving the problems of congenital heart disease and infertility. Gastruloids are embryonic organoids that shows gene expression similar to an embryo. This is an experimental system suitable for research on early human development. In this study, we succeeded in establishing an experimental system that induces gastruloid differentiation from human iPS cells. Furthermore, we established iPS cells expressing tdTomato, a red fluorescent protein, downstream of SOX2, a neuroectoderm marker. We attempted to generate human iPS cells lacking Opa1, a mitochondrial inner membrane fusion factor, but no clones lacking Opa1 expression were obtained. In experiments on induction of differentiation into brown adipocytes, it was observed that knockdown of Opa1 suppressed the induction of differentiation of brown adipocytes. Furthermore, knockdown of Mitofusin1, a mitochondrial outer membrane fusion factor, also suppressed differentiation induction, indicating that mitochondrial fusion may regulate cell differentiation. We will continue to advance this research to elucidate the role of mitochondrial fusion in early human development.