

令和7年1月16日  
 埼玉大学

## カビの寿命を決定づける DNA 変異を発見 —生物に共通する老化と寿命の謎に迫る—

### 1 ポイント

- カビがどれくらいの期間にわたり成長を続けるのかは分かっておらず、老化プロセスや寿命については謎に包まれています。
- ミトコンドリアの複製に不可欠な DNA ポリメラーゼ遺伝子に生じた新たな変異が、カビの老化を促進させることを発見しました。
- 本研究から得られた知見は、カビの成長抑制技術の開発や、ミトコンドリア病に関する病態理解の一助になることが期待されます。



新規短寿命変異株における老化促進による寿命短縮

### 2 概要

埼玉大学大学院・理工学研究科・生体制御学プログラムの吉原亮平 助教と島倉柚貴 大学院生を中心とする研究グループは、アカパンカビの短寿命変異株の解析を実施し、カビの老化を促進させる新たな変異を発見しました。この短寿命変異株は、ミトコンドリア DNA の複製に関与する DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に変異を持ち、これにより寿命の短縮や変異原に対する感受性の上昇が起こることが示されました。今回見つかった変異は、他の生物種も含めた DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  遺伝子のこれまでに報告がない位置に存在しており、DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  の機能にとって重要な領域を新たに特定することができました。また、解析した変異株では、ミトコンドリア DNA の複製が均一に行われていないことが示され、この異常がミトコンドリア機能不全を引き起こし、寿命が短縮していることが示唆されました。

本成果は 2024 年 11 月 29 日に「Genetics」にオンラインで公開されました。

### 3 研究の背景

多くのカビは、菌糸を成長させ続けることで広がっていきますが、長期間にわたる菌糸成長を可能とするメカニズムの詳細は未だ明らかとなっておりません。カビのモデルであるアカパンカビは2年以上菌糸成長を維持できることは報告されていますが、時間経過と共に成長速度は低下します。このことは、アカパンカビ

も私達と同様に老化することを示していますが、どの程度で寿命を迎えるかは知られていません。

カビの老化と寿命の謎に迫るためには、菌糸寿命が短くなる短寿命変異株を利用することが有効です。短寿命変異株は、菌糸の成長を維持するために重要な遺伝子に変異があると予測されます。これらの変異株の変異遺伝子を特定し、その機能を解析することは、カビの成長を維持するメカニズムの解明に繋がるだけでなく、生物の老化や寿命の理解がより一層進むと期待されます。

#### 4 研究内容

本研究では、新たなアカパンカビ短寿命変異株 (ms1) の選抜に成功しました (図1)。この変異株は、菌糸の成長が短期間で終止するだけでなく、変異原に対して高い感受性を示したことから、ゲノム安定性維持に関わる遺伝子に異常があることが予測されました (図2)。

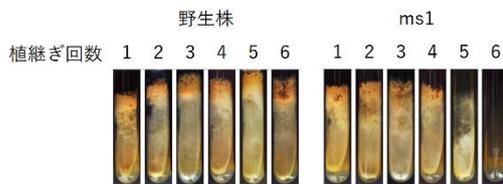


図1 短寿命変異株の植継ぎ実験

アカパンカビの野生株と短寿命変異株をそれぞれ培養し、形成された胞子の植継ぎを行った際に、短寿命変異株の胞子は、6回目の植継ぎで成長できなくなった。

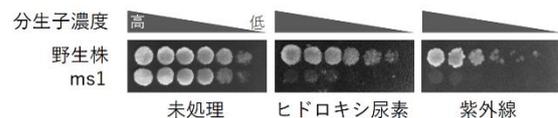


図2 短寿命変異株変異原感受性試験

アカパンカビ短寿命変異株は、ヒドロキシ尿素存在下や紫外線照射後に、野生株に比べて強く成長阻害を受けた (下段)。

組換え価による変異位置の推定、ならびに次世代シーケンスによる全ゲノム解析 (量子科学技術研究開発機構 高崎量子技術基盤研究所の協力のもと実施) により、ms1 の短寿命および変異原高感受性の原因となる変異は、ミトコンドリア DNA 複製に関わる *mip-1* 遺伝子 (DNA ポリメラーゼ  $\gamma$ ) 上の塩基置換であることを特定しました。ms1 ではミトコンドリアの形態異常である断片化が観察されました (図3)。さらに ms1 に特徴的な点として、ミトコンドリア DNA の特定領域の顕著な減少が確認され (図4)、今回見つかった変異は不完全なミトコンドリア DNA 複製を引き起こしていることが示されました。これらの結果から、不完全なミトコンドリア DNA 複製が、ミトコンドリア機能不全を引き起こし、老化を促進しているものと推察されます。

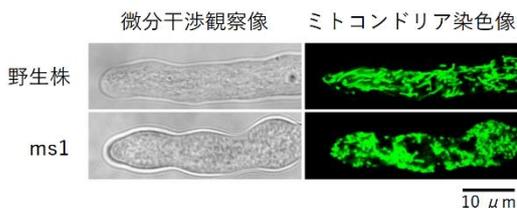


図3 短寿命変異株のミトコンドリア形態

細胞内のミトコンドリアを緑色蛍光色素で染色し、ミトコンドリアの形態を観察したところ、野生株では正常なチューブ状のミトコンドリアが観察されたのに対して、短寿命変異株ではミトコンドリアが粒状に断片化していた。

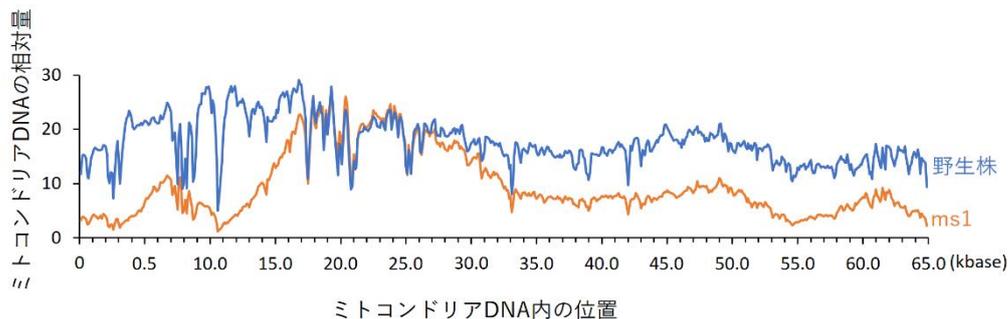


図4 ミトコンドリア DNA の相対量の比較  
 次世代シーケンス解析により得られたミトコンドリア DNA 配列情報をもとに、野生株と短寿命変異株のミトコンドリア DNA の相対量を求めた。短寿命変異株では野生株と比べて、ミトコンドリア DNA の相対量が少ない領域が存在した。

DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  の異常は、人ではミトコンドリア病の原因となることが報告されており、重篤な変異を持つ場合は短命となることが知られています。本研究からは、カビと人において DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  が寿命にとって重要であることの共通性を見出すことができました。また、今回発見された変異は、これまで人などでは研究されていない部位で生じたものであり、ms1 の解析を進めることは DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  とミトコンドリア DNA 安定維持機構の更なる理解に繋がると期待されます。

## 5 論文情報

掲載誌	Genetics
論文名	A mutation in DNA polymerase $\gamma$ harbours a shortened lifespan and high sensitivity to mutagens in the filamentous fungus <i>Neurospora crassa</i>
著者名	Ryouhei Yoshihara, Yuzuki Shimakura, Satoshi Kitamura, Katsuya Satoh, Manami Sato, Taketo Aono, Yu Akiyama, Shin Hatakeyama, Shuuitsu Tanaka
DOI	10.1093/genetics/iyae201
URL	<a href="https://academic.oup.com/genetics/advance-article/doi/10.1093/genetics/iyae201/7913448">https://academic.oup.com/genetics/advance-article/doi/10.1093/genetics/iyae201/7913448</a>

## 6 用語解説

### アカパンカビ

アカパンカビ(学名: *Neurospora crassa*)は、子囊菌門に属する糸状菌の一種であり、古くから遺伝学のモデル生物として利用されてきました。培養や変異体を取得する手法など研究を行う上で重要な技術が確立されているだけでなく、多種多様な変異体をバイオリソースセンターから容易に入手できることから、実験生物として重要な位置づけにあります。

### ミトコンドリア DNA

ミトコンドリアは真核生物の細胞内に存在しており、酸素呼吸によるエネルギーの産生を行う細胞小器官です。ミトコンドリアは、ミトコンドリア DNA と呼ばれる独自の DNA を持っており、この DNA には酸素呼吸に必要な様々な遺伝子が存在しています。これらの遺伝子に異常が生じるとエネルギーの産生が正常に行うことができなくなります。

### ミトコンドリア病

ミトコンドリア病は、ミトコンドリア機能の異常が原因でおこる病気の総称です。ミトコンドリア病には、DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  の異常以外の要因によるものも多く報告されています。

7 問い合わせ  
(研究について)

埼玉大学大学院 理工学研究科 生体制御学プログラム 助教  
吉原 亮平(ヨシハラ リョウヘイ)