

理学専攻
生物・環境科学分野

ゲノム科学研究室
Genome Sciences Lab.

講師
Lecturer.

木下 善仁
Yoshihito Kishita

キーワード

ミトコンドリア、ミトコンドリア病、ゲノム解析、ゲノム編集、治療標的、次世代シーケンス

Mitochondria, Mitochondrial disease, Genetic analysis, Genome editing, Therapeutic target, Next-generation sequencing

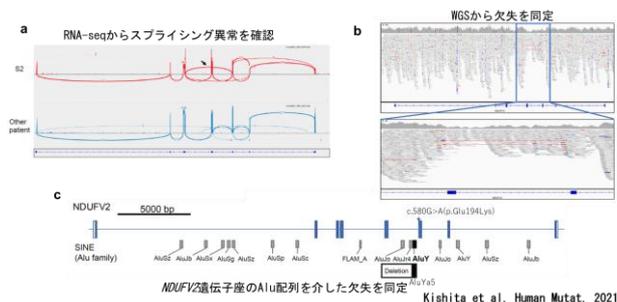
研究内容

[1] ミトコンドリア病の原因と病態解明

ミトコンドリア病は厚労省の定める指定難病であり、出生 1500 人にひとりが発病する希少疾患として知られている。この疾患に対する有効な治療は、ほとんどないのが現状である。ミトコンドリア病はその名の通りミトコンドリアの機能異常によって引き起こされ、ミトコンドリア DNA および核 DNA のいずれの遺伝子変異も原因となりうる。原因となる遺伝子は現在までに 420 以上報告されており、一つの疾患分類としては非常に多岐に渡る遺伝的背景が明らかになってきている。これまでに日本人小児ミトコンドリア病を対象として、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を進めてきた。その結果、日本人固有の原因変異や全く新しい原因遺伝子を明らかにした[1-3]。特に、*SLC25A26*, *QRSL1*, *MRPS23*, *CIQB1*, *TOP3A*, *PTCD3*, *NDUFA8*, *ATAD3* 等の原因遺伝子を発見し、世界で初めて報告した[1,4,5]。これらの知見は、新たな治療法の開発や創薬研究へとつながっている[6]。また、これらの遺伝子解析により診断がついたことで、出生前診断にもつながっている[7]。

[2] マルチオミクス解析を用いた原因究明

従来の遺伝子診断方法としては、全エクソーム解析やミトコンドリア病を対象としたパネル検査が行われてきた。しかしながら、従来型の診断方法では原因が確定できない症例が多く残っていた。そこで、遺伝子解析の対象を全ゲノムに拡大するほか、RNA シーケンスおよびプロテオームなどのマルチオミクス解析を駆使することで病因解明に取り組んだ。これらの解析によって従来法では同定できなかった遺伝子変異を新たに見出すことに成功した。*NDUFV2* や *NFUI*, *MRPL38* などの遺伝子に特殊な変異を見出し（下図）、確定診断に至った[8-10]。



最近の業績

- [1] Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H, Moriyama Y et al, A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet.* 12(1):e1005679. (2016)
- [2] Imai-Okazaki A, Matsunaga A, Yatsuka Y, Nitta KR, Kishita Y et al, Long-term prognosis and genetic background of cardiomyopathy in 223 pediatric mitochondrial disease patients. *Int J Cardiol.* 12(1): 341:48-55. (2021)
- [3] Ebihara T, Nagatomo T, Sugiyama Y, Tsuruoka T, Kishita Y et al. Neonatal-onset mitochondrial disease: clinical features, molecular diagnosis and prognosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 107(3):329-334. (2022)
- [4] Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM et al, Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in *SLC25A26*. *Am J Hum Genet.* 97(5):761-8. (2015)
- [5] Yatsuka Y, Kishita Y, Formosa LE, Shimura M et al. A homozygous variant in *NDUFA8* is associated with developmental delay, microcephaly, and epilepsy due to mitochondrial complex I deficiency. *Clin Genet.* 98(2):155-165. (2020)
- [6] Shimura M, Nozawa N, Ogawa-Tominaga M, Fushimi T, Kishita Y et al, Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases. *Sci Rep.* 9(1):10549. (2019)
- [7] Akiyama N, Shimura M, Yamazaki T, Harashima H, Kishita Y et al, Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan. *Sci Rep.* 11(1):3531. (2021)
- [8] Kishita Y, Shimura M, Kohda M, Fushimi T et al, Genome sequencing and RNA-seq analyses of mitochondrial complex I deficiency revealed Alu insertion-mediated deletion in *NDUFV2*. *Hum Mutat.* 42(11):1422-1428. (2021)
- [9] Frazier AE, Compton AG, Kishita Y, Hock DH, et al. Fatal perinatal mitochondrial cardiac failure caused by recurrent de novo duplications in the *ATAD3* locus. *Med (N Y).* 2(1):49-73. (2021)
- [10] Yépez VA, Gusic M, Kopajtich R, Mertes C, Smith NH, Kishita Y et al, Clinical implementation of RNA sequencing for Mendelian disease diagnostics. *Genome Med.* 14(1):38. (2022)

■ 科学研究費 新学術領域研究 (公募班) (代表, 2020-2021 年度)、
基盤研究 (B) (分担, 2019-2021 年度)、基盤研究 (C) (代表, 2016-2018
年度)、若手研究 (B) (代表, 2014-2015 年度)

■ AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 (分担, 2020-2022 年度)

■ 民間助成金 公益財団法人東京生化学研究会 助成金、公益
財団法人 上原記念生命科学財団 研究奨励金