

最近、我々は 2007 年に哺乳類で初めて発見された RNA キナーゼ分子 CLP1 が橋小脳低形成 10 型の原因遺伝子であることを報告した。その病態メカニズムとして tRNA 前駆体から生じる RNA 断片の細胞内蓄積が、神経の酸化ストレスに対する脆弱性を高めることを見出した。しかしながらその病態分子機構の詳細は今のところ明らかとなっていない。本研究では、現段階で疾患との関連性が示唆されている RNA 断片 3 種のうち、実際に神経細胞死を惹起するものを特定し、さらにその分子機能について *in vivo* モデルを用いて検証を行った。まずヒト神経細胞株に各 RNA 断片を導入したところ、tyrosine tRNA 前駆体の 5' 側より生じる RNA 断片が有意に酸化ストレスに対する p53 の活性化増強と細胞死を誘導した。また、この RNA 断片による神経細胞死の分子機構について、生化学的手法によりこの RNA 断片と結合するタンパク質の探索を行ったところ、有意に結合するタンパク質の存在が示唆された。

CLP1 のキナーゼ活性喪失による tRNA 断片の細胞内蓄積

