

【目的】近年ではヒストンメチル化に加えて、非ヒストンタンパク質を対象としたタンパク質メチル化修飾の解析も行われるようになってきた。しかしながら、SET 型 MTase のヒストン以外の基質や、多くの SET ドメインを持たない (nonSET 型) MTase の基質、メチル化修飾を受けるタンパク質の全体像、あるいはメチル化の生理的機能等に関しては究明の途上であり、まだ不明な点も多い。本研究では、そのような機能未知の MTase である *METTL20* の生命機能を明らかにすることを目的とした。

【方法】SAM アナログ (ProSeAM) を指標としたメチル化タンパク質検出・同定系を用いて、*METTL20* の標的タンパク質をプロテオーム解析した。さらに、*Mettl20*KO マウスを作製し、その表現型について特に代謝変化に着目して解析した。

【結果】*METTL20* によるミトコンドリア局在タンパク質 ETFB (electron transfer flavoprotein beta subunit) のリシンメチル化を発見した。ETFB の機能としては脂肪酸代謝関連の役割が知られているので、*Mettl20*KO マウスを作製して同代謝が盛んに行われている肝臓での ETFB のリシンメチル化レベルを比較した。その結果、KO マウスでは ETF のメチル化が消失することを確認した。

さらに肝臓での ETF 活性を比較したところ、KO マウスにおいて ETF 活性が顕著に増加した。ケトン食給餌下において、呼吸代謝測定を行ったところ、KO マウスでは酸素消費量と熱産生能が有意に増加していた。さらに 24 時間絶食したマウスの低温耐性試験の結果、KO マウスは同ストレスに耐性を示した。一方で、通常食給餌下ではこのような差が見られなかった。

*Mettl20*KO マウスの低温耐性試験

