

28 修飾ヌクレオシドによる情報伝達機構と病態への関与	魏 范研
-----------------------------	------

【目的】 近年、RNA を構成するヌクレオシドに多種多様な化学修飾が見出され、これら修飾ヌクレオシドが RNA の構造や局在を制御することで、遺伝子発現やタンパク質翻訳を精密に制御することが明らかになってきた。ミトコンドリアには、ミトコンドリア DNA から転写されるトランスファー-RNA(mt-tRNA)が存在し、多くの化学修飾が mt-tRNA の塩基上に存在するが、ミトコンドリア機能への関与が不明である。本研究は、mt-tRNA に存在するタウリン修飾に着目し、タウリン修飾の分子機能の解明を本研究の目的とした。

【方法】 mt-tRNA タウリン修飾を行う酵素である Mto1 の全身型ノックアウトマウスと心臓特異的にノックアウトマウスを作製し、ミトコンドリアにおけるタンパク質翻訳とミトコンドリア呼吸活性を中心に、ミトコンドリアにおける代謝変化を解析した。さらに、RNAseq によりミトコンドリア機能障害によるトランスクリプトーム解析を行なった。

【結果】 全身型 *Mto1* 欠損マウスの胚は、著しい成長の遅れにより胎生 8 日目よりも早い時期に発生が停止していた。また、心臓特異的欠損マウスも出生直後に死亡した。*Mto1* 欠損マウス由来の培養細胞を解析したところ、mt-tRNA 中のタウリン修飾が消失し、ミトコンドリアでのタンパク質翻訳が著しく低下した。これにより、*Mto1* 欠損細胞では、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の形成が障害され、電子伝達系の活性が顕著に低下した。また、電子顕微鏡を用いてミトコンドリアを観察したところ、*Mto1* 欠損細胞においてミトコンドリアの膜構造が崩壊していることが分かった。さらに、ミトコンドリアの膜構造の崩壊により、ミトコンドリアの外で産生されミトコンドリアに輸送される様々なタンパク質が行き場を失っていた。そのため、これらのタンパク質の構造が壊れ、凝集体として細胞質に蓄積し、著しい小胞体ストレスを惹起していた。タンパク質凝集体の蓄積を抑制するため、Chemical Chaperon である TUDCA を *Mto1* 欠損細胞に投与したところ、TUDCA が凝集体の蓄積を解消し、細胞機能を改善した。

ミトコンドリア tRNA タウリン修飾による細胞機能制御

