

令和6年7月2日

熊本大学
科学技術振興機構（JST）

トランスファーRNAを修飾する酵素が脳機能を
支えるしくみを解明
－ RNA修飾の欠失による脳の病気の一般原理の理解へ －

（ポイント）

- トランスファーRNA^{*1}のメチル化^{*2}酵素「TRMT10A」を失うと、特定のトランスファーRNA量が全身で減ることを解明しました。
- TRMT10Aを失うと脳で神経関連タンパク質の合成が乱れ、シナプスの構造と機能が異常をきたすことで脳組織の機能が低下することを解明しました。
- トランスファーRNAの修飾^{*3}を失うことで発症する知的障害やてんかんをはじめとした「RNA修飾病」の一般原理を解明する研究とその応用による今後の脳の病気の治療への波及が期待されます。

（概要説明）

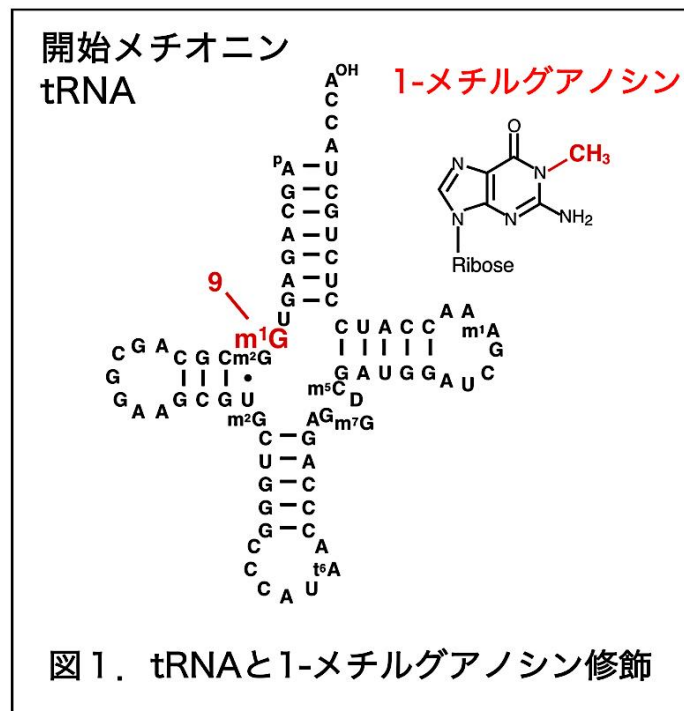
熊本大学大学院生命科学研究部の富澤一仁教授、中條岳志講師、ローランド・トレスキー大学院生（当時）の研究チームは、トランスファーRNA（tRNA）を修飾する酵素の一種であるTRMT10Aの変異により知的障害が発症するしくみを解明しました。様々なtRNA修飾酵素の欠失が知的障害を引き起こしますが、これまで発症の詳細なしくみは大部分が未解明であったため、今後の知的障害の治療の進展につながる可能性があります。

本研究成果は、日本時間2024年7月2日（火）に英国科学雑誌「Nucleic Acids Research」に掲載されます。本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「RNA修飾編集技術の創発とその治療への応用」（課題番号：JPMJFR204Z、研究代表者：中條岳志）および日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：20H03187、研究代表者：中條岳志）などの支援を受けて行われました。

(説明)

[背景]

tRNAは、ヒトの遺伝情報（核酸配列）を物質（タンパク質）に変換するアダプター分子です。ヒトのtRNAにはメチル化など40種類以上の修飾があります。これらの大量の修飾は、細胞内で100種類ほどのタンパク質により入れられます。tRNAの修飾を担うタンパク質のうち30種類以上について、変異すると知的障害やてんかんをはじめとする脳・神経疾患が引き起こされることが知られます。しかし、これらの脳・神経疾患が発症する具体的なしくみは大部分がわかっていませんでした。ヒト細胞内に存在する数百種類のtRNAのうち約4割において、その9つ目の塩基には、TRMT10Aという酵素により1-メチルグアノシン (m^1G)というメチル化修飾が入れます【図1】。TRMT10Aも、変異により修飾機能を失うと小頭症と知的障害が発症することが知られていましたが、具体的な発症のしくみは未解明でした。



[研究の内容と成果]

研究グループは、TRMT10Aを欠損したマウスを作製し、脳内の全tRNAの量を個別に測定した結果、TRMT10A欠損マウスでは2種類のtRNAの量が減少していることがわかりました。具体的には、タンパク質合成の開始に必要な「開始メチオニンtRNA」の量と、グルタミンというアミノ酸を運ぶ「グルタミンtRNA」の一種の量が顕著に減少していることを見出しました。加えて、脳で特定の遺伝子のタンパク質合成の開始反応が低下していることと、タンパク質合成時にグルタミンの遺伝暗

号が認識されにくくなっていることも明らかにしました。さらに、脳の中で特に神経関連遺伝子のタンパク質合成効率が遺伝子ごとに乱れ、神経細胞同士が接続するシナプスの構造が小さくなり、シナプスの可塑性(神経伝達の記録機能)が低下し、マウスの記憶学習能力が低下していることを解明しました【図2】。興味深いことに、全身の組織で開始メチオニンtRNAとグルタミンtRNAの一種の量の低下が見られましたが、組織としての機能低下は脳のみで見られ、肝臓や腎臓、膵(すい)臓の機能低下は観測されませんでした。

ヒトのTRMT10A欠損細胞でも開始メチオニンtRNAとグルタミンtRNAの一種の量が顕著に減少していることも確認しており、マウスを用いて解明したことの大部分はヒトのTRMT10A欠損患者でも同じように起きている可能性が十分に考えられます。

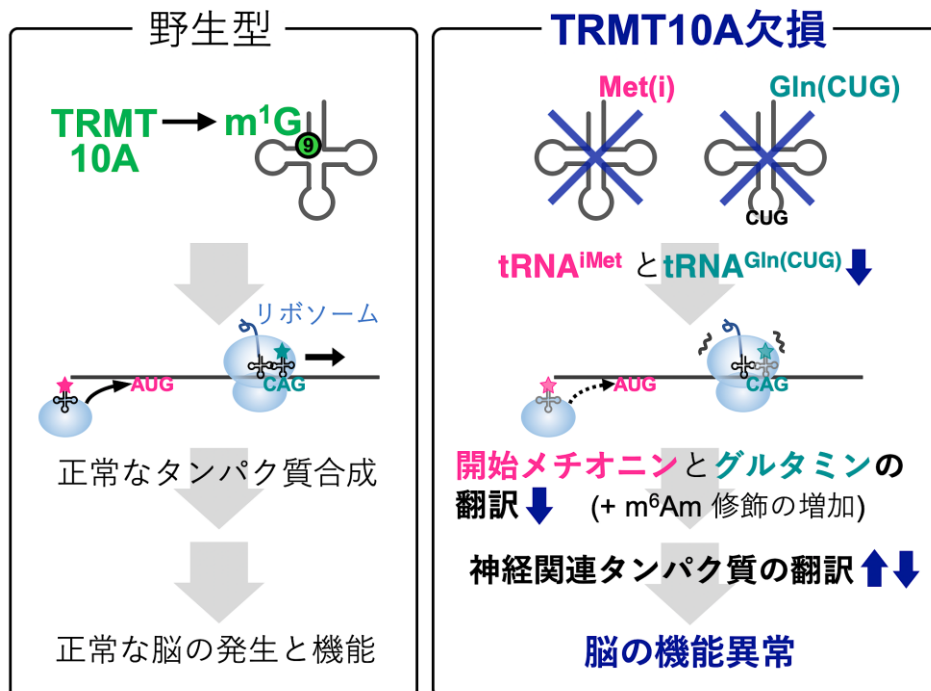


図2. TRMT10Aを失うことで知的障害になるしくみ

[展開]

tRNAの修飾を担う様々なタンパク質のうち約30種類について、そのうち1つでも失うと脳・神経疾患が引き起こされることが知られますが、発症の詳細なしくみはほとんどわかっていませんでした。研究グループは、以前に他のtRNAメチル化酵素（FTSJ1^{*4}）についてその欠損が知的障害を引き起こすしくみを解明しました（永芳、中條、富澤ら.2021）。TRMT10A欠損マウスとFTSJ1欠損マウスを比べると、両者で共通して、（1）特定のtRNA量の減少およびそのtRNAによる遺伝暗号の翻訳低下、（2）シナプスの構造と機能の異常、（3）脳組織の機能低下と他組織の機能維持が見られました。一方、TRMT10A欠損マウスとFTSJ1欠損マウスで異なる点として、FTSJ1欠損マウスでは脳だけで特定のtRNAが減少するのに対して、TRMT10A欠損マウスでは全身でtRNAが減少しました。今回の研究成果から、全身でtRNA量が減った際にも他の組織と比べて特に脳組織の機能が低下しやすいことが明確に示されました。今後は、修飾を失っても脳のtRNA量の減少を抑えれば脳組織の機能低下を抑えられるのかを検証することで、将来的に、tRNA修飾の欠失で発症する知的障害の治療につながる可能性が期待されます。

[用語解説]

- ※ 1. トランスファーRNA（tRNA、運搬 RNA）：遺伝情報（核酸配列）と物質（アミノ酸）をつなぐアダプター分子で、RNAという物質で構成されている。tRNAは、タンパク質合成装置であるリボソームの中に入り、遺伝情報の解読と、合成途中のタンパク質へのアミノ酸の受け渡しを担う。
- ※ 2. メチル化：1個の炭素と3個の水素から構成されるメチル基を付与する化学反応。細胞内では酵素がtRNAをメチル化する。
- ※ 3. 修飾：RNAを構成する塩基や糖に付加された化学構造。メチル化や硫黄化、アミノ酸付加など様々な種類の修飾がある。修飾は一つまたは複数の酵素により入れられる。
- ※ 4. FTSJ1：tRNAの32塩基目と34塩基目をメチル化する酵素。FTSJ1の修飾機能が失われるとヒトで知的障害が発症する。

(論文情報)

論文名 : TRMT10A dysfunction perturbs codon translation of initiator methionine and glutamine and impairs brain functions in mice

著者 : ローランド トレスキー¹、宮本雄太¹、永芳友¹、矢吹悌²、荒木喜美³、高橋雪枝¹、菰原義弘¹、葛 慧聡¹、西口栞世¹、福田孝一¹、金子瞳¹、前田信子¹、松浦任¹、岩崎信太郎⁴、榊田光倫¹、塩田倫史²、魏范研⁵、富澤一仁¹、中條岳志¹

(¹熊本大学大学院生命科学研究部 (医学系)、²熊本大学発生医学研究所、³熊本大学生命資源研究・支援センター、⁴理化学研究所、⁵東北大学加齢医学研究所)

掲載誌 : Nucleic Acids Research (分子生物学の国際学術誌)

doi : 10.1093/nar/gkae520

URL : <https://doi.org/10.1093/nar/gkae520>

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

熊本大学大学院生命科学研究部

担当 : 講師 中條岳志

電話 : 096-373-5051

e-mail : tchujo[at]kumamoto-u.ac.jp

<報道に関すること>

熊本大学総務部総務課広報戦略室

電話 : 096-342-3269

e-mail : sos-koho[at]jimu.kumamoto-u.ac.jp

科学技術振興機構広報課

電話 : 03-5214-8404

e-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構創発的研究推進部

東出学信 (ヒガシデタカノブ)

電話 : 03-5214-7276

e-mail : souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp