

セミナーのお知らせ

tRNA修飾による翻訳制御の分子基盤と その破綻によるX染色体連鎖性精神遅滞の発症機構

講師：魏 范研 博士

【熊本大学大学院生命科学研究部
分子生理学教室 准教授】



日時：2018年9月18日（火）18:00~19:30

場所：第一会議室（薬学部A館二階）

Transfer RNA(tRNA)は遺伝情報をタンパク質へ翻訳する小分子RNAである。tRNAには多彩な化学修飾が存在するが、哺乳動物におけるtRNA修飾の意義および病態との関連は不明であった。我々は、tRNA修飾が安定的なコドン・アンチコドン結合に寄与することで翻訳の正確性や速度を制御し、その破綻がヒトにおいて2型糖尿病やミトコンドリア病など様々な疾患につながることを明らかにしてきた（参考文献1-3）。今回は、tRNAの2'-O-メチル化修飾の分子機能とX染色体連鎖性精神遅滞との関連について紹介する。

X染色体連鎖性精神遅滞(XLMR)は知能低下を主症状とする精神疾患である。近年、XLMRの原因遺伝子の一つとしてFTSJ1遺伝子が報告されているが、FTSJ1遺伝子異常による精神遅滞の発症機構は不明であった。我々は、Ftsj1がTrpやLeuなどに対応するtRNAの32位と34位の塩基を2'-O-メチル化する酵素であることを突き止めた。Ftsj1欠損マウスの脳を用いてRibosome ProfilingやRibo-tRNA-seqを行ったところ、Ftsj1の標的tRNAがリボソームに取り込まれなくなり、同tRNAが対応するコドンにおいて翻訳の遅延が認められた。一方、我々は電気生理学及び行動生理学的手法を用いて神経機能を検討した。その結果、Ftsj1欠損マウスでは、興奮性神経伝達が障害され、記憶学習能力が顕著に低下していた。これらの結果から、Ftsj1によるtRNAの2'-O-メチル化修飾は特定のコドンにおける翻訳の最適化に重要であり、その破綻が神経組織において翻訳の速度を低下させ、神経高次機能の異常を誘発することが示唆された。

1. **Wei et al.** Deficit of tRNA Lys modification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice. *J. Clin. Invest.*, vol. 121, no. 9, pp. 3598–3608, 2011.
2. **Wei et al.** Cdk5rap1-mediated 2-methylthio modification of mitochondrial tRNAs governs protein translation and contributes to myopathy in mice and humans. *Cell Metab.*, vol. 21, no. 3, pp. 428–442, 2015.
3. **Wei et al.** Defective Mitochondrial tRNA Taurine Modification Activates Global Proteostress and Leads to Mitochondrial Disease. *Cell Rep.*, vol. 22, no. 2, pp. 482–496, 2018.

連絡先：稲田利文（遺伝子薬学分野）

TEL:022-795-6874 E-mail:tinada@m.tohoku.ac.jp