

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	魏 范研
研究機関名	東北大学
所属部署名	加齢医学研究所
役職名	教授
研究課題名	RNA 修飾が創発する生命原理の理解と応用
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

2023 年度は RNA 修飾とミトコンドリア病の一種である小児急性肝障害について取り組み、成果を上げた。小児急性肝障害は新生児期にまれに発症する希少疾患である。これらの患者は急激な肝機能障害、心不全、腎機能低下といった症状を呈し、死に至る症例も報告されている。小児急性肝障害の患者において、ミトコンドリア tRNA の硫黄修飾酵素をコードする MTU1 遺伝子に様々な変異が存在することが知られている。しかし、個々の遺伝子変異が MTU1 による硫黄修飾にどのように影響するのかは不明であり、発症の分子機構が不明だった。

本研究者は小児急性肝障害患者で見つかっている 17 種類の疾患関連変異が MTU1 の硫黄修飾活性にどのように影響するかを検討した。患者と同様な変異を有する変異型細胞を作製し、ミトコンドリア tRNA の硫黄修飾レベル、変異型 MTU1 のタンパク量などを詳細に調べた結果、変異型 MTU1 を有する細胞では、正常細胞と比べて MTU1 によるミトコンドリア tRNA の硫黄修飾レベルが劇的に低下した。一方、正常細胞と変異型 MTU1 を有する細胞における MTU1 のタンパク量を調べた結果、正常型 MTU1 と比べて、変異型 MTU1 タンパクは素早く分解され、細胞での存在量が劇的に低下していた。さらに、MTU1 は CLPP と呼ばれるミトコンドリア局在性プロテアーゼによって分解されることを突き止めた。重要なことに、変異型 MTU1 を有する細胞において CLPP 遺伝子の発現を抑制した結果、変異型 MTU1 タンパク量が増加し、さらにミトコンドリア tRNA の硫黄修飾量が顕著に亢進した。これらの結果から、変異型 MTU1 による疾患発症機構の一端が明らかになった。また、本研究は、CLPP プロテアーゼの抑制が患者の治療の新しい戦略となり得ることを示唆しており、新たな創薬に向けて道筋をつけた。本研究成果は 2023 年度 Nucleic Acids Research 誌 (doi:10.1093/nar/gkad1197) に掲載された。