

トランスファー RNA のイオウ修飾によるミトコンドリア機能制御の分子メカニズム

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学分野 魏 范研（富澤一仁）

トランスファー RNA (tRNA) は翻訳を仲介する中心的な小分子 RNA である。tRNA には様々な転写後修飾が存在するが、哺乳動物において tRNA 修飾を行う酵素及び修飾の生理意義があまり知られていない。我々は、ミトコンドリア tRNA 修飾を行う酵素として Cdk5rap1 を発見し、また Cdk5rap1 が仲介する生理作用を明らかにした。Cdk5rap1 はミトコンドリア DNA がコードする 4 つ tRNA (mt-tRNA^{Trp}, mt-tRNA^{Tyr}, mt-tRNA^{Phe} 及び mt-tRNA^{Ser(UCN)}) のアンチコドン近傍 37 位のアデノシンをチオメチル化 (ms²) する。チオメチル化修飾は、tRNA と mRNA の結合を安定化することで、ミトコンドリアにおける効率的な翻訳に重要である。Cdk5rap1 欠損マウスでは、ミトコン

ドリアタンパク翻訳が低下し、好氣的呼吸が障害されていた。その結果、異常なミトコンドリアが蓄積し、エネルギー需要の多い組織である骨格筋及び心筋の機能が低下した。さらに、ミトコンドリア脳筋症患者 (MELAS) において Cdk5rap1 の活性が低下したことで、ミトコンドリア tRNA のチオメチル化が低下していた。これらの結果から、Cdk5rap1 は生体のエネルギー代謝に重要であり、その破綻がミトコンドリア病の発症につながる事が明らかになった。

Wei FY et al. Cdk5rap1-mediated 2-methylthio modification of mitochondrial tRNAs governs protein translation and contribute to myopathy in mice and humans. *Cell Metab* **21** : 428-442, 2015.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

記憶想起の成功は側頭葉におけるサブ領域間トップダウン信号による皮質層間神経回路の活性化が必要である

東京大学大学院医学系研究科統合生理学教室 竹田真己（宮下保司）

大脳側頭葉は物体に関する記憶を司る領域であり、視覚性記憶の記録や想起に関与するニューロン群の存在が知られている。ところが、従来の研究で用いられた手法は、記憶を記録・想起する際の個々のニューロンの活動の一つずつ計測するのが一般的であり、こうした手法では側頭葉の複数領域が記憶の記録・想起時にどのようにして協調

的に働いているのか調べることは困難だった。

本研究では、記憶想起に関わる側頭葉の領域間信号と領域内皮質層間信号の伝播過程を直接調べるために、視覚図形を対として記憶する対連合記憶課題をサルに課し、物体の視覚性情報の記憶を想起する際のニューロンの活動を側頭葉の TE 野および 36 野から同時に計測、解析した。TE 野の

記録においては、多点リニア電極を用いて異なる皮質層からの同時記録を行った。こうした手法を用いて、36野のニューロン活動がTE野の何層の活動と協調的に働いているか、またその協調信号が他の層に与える影響を解析した。

サルが対となる視覚図形を想起している際に、個々の36野のニューロンはTE野の深層もしくは浅層のいずれかにおける局所フィールド電位と協調的に活動をしていることが明らかになった(図)。また、TE野深層の協調活動は浅層に皮質層間信号を伝播していた。このA36-TE野深層-TE

野浅層の信号経路は、サルが正しく視覚性情報の記憶を思い出した時のみに伝播され、思いだしに失敗した時は伝播されなかった。これらの結果から、霊長類の側頭葉において、記憶の想起を司る領域間、領域内の脳内信号の伝播原理が初めて明らかになった。

Takeda M et al. : Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. *Neuron* **86** : 840-852, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.047>.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。