

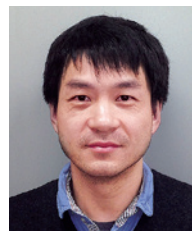


tRNA 修飾異常による X 染色体連鎖性精神遅滞の 発症分子メカニズムの解析

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学分野

魏 范研

(第 17 回 日本生理学会奨励賞 受賞)



この度、第 93 回日本生理学会大会にて、平成 27 年度日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に思っております。このような榮譽ある賞を受賞できたのは、大学院生時代からご指導いただきました松井秀樹教授ならびに富澤一仁教授の御蔭であると思っており、この場を借りて御礼を申し上げます。

私は大学院博士過程において、神経機能に重要であるリン酸化酵素 Cdk5 に注目し、Cdk5 によるインスリン分泌の制御機構を研究してきた。研究の大きな転換点となったのは、Cdk5 と関連する Cdkal1 という分子であった。Cdkal1 は、2 型糖尿病の危険遺伝子の一つとして、2007 年に Nature や Science といったトップジャーナルに同時に報告され、世界的な注目を集めた。当時 Cdkal1 の生理機能は不明であったが、Cdkal1 は Cdk5 を制御することで膵 β 細胞機能に重要であろうと推測されていた。しかし、実験を重ねても Cdkal1 と Cdk5 との関連性を確認することができなかった。そこで、Cdkal1 の基本構造に立ち返り、Cdkal1 に存在する核酸修飾モチーフに注目して、Cdkal1 は tRNA 修飾を介して膵 β 細胞を制御するという仮説を立てた。その結果、Cdkal1 はリジンに対応する tRNA^{Lys (UUU)} をチオメチル化する酵素であり、またチオメチル化修飾はコドン-アンチコドンの正確な結合を促進し、インスリンの正確な翻訳に必要であることを発見した。

tRNA には多様な転写後修飾が存在することが、哺乳動物では多くの tRNA 修飾に関する生理

機能がまだ解明されていない。Cdkal1 の発見以後、私は哺乳動物における他の tRNA 修飾に目を向け、特に Ftsj1 という修飾酵素に注目し研究を行ってきた。Ftsj1 はメチルトランスフェラーゼドメインを持つタンパクであり、基質となる tRNA の種類は不明であった。興味深いことに、Ftsj1 遺伝子に変異を持つ家系解析から、Ftsj1 遺伝子は神経精神疾患である X 染色体連鎖性精神遅滞に関わることが示唆された。私は、Cdkal1 研究で得られた経験を生かし、質量分析法を用いて Ftsj1 の基質となる tRNA を同定した。さらに、生化学や行動生理学の手法を駆使し、Ftsj1 ノックアウトマウスの表現型を解析した結果、Ftsj1 が tRNA のメチル化修飾を介して神経終末における効率的なタンパク翻訳を制御し、記憶学習に重要であることを見出した。これらの結果は、脳神経の高次機能における tRNA 転写後修飾の重要性が示された初めての例である。近年、神経精神疾患の患者数が増加の一途を辿っており、その分子機序の解明が急務となっている。私は、tRNA 修飾という新たな切り口で神経疾患の研究の発展に貢献したい。

最後になりますが、本受賞対象の研究に関わる多くの実験は熊本大学医学部の学生である永芳友君とともに行ったものであり、この場を借りて感謝を申し上げます。また、共同研究の諸先生方に御礼を申し上げます。

略歴

平成 18 年 岡山大学医歯薬学総合研究科生体制
御医学専攻 博士課程修了

平成 18 年 Yale 大学医学部精神科 研究員

平成 21 年 熊本大学大学院生命科学研究部 助
教

平成 27 年 熊本大学大学院生命科学研究部 講
師