

## tRNA のメチル化修飾欠損がコドン特異的タンパク質翻訳に影響し、精神遅滞発症に關与する

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学講座<sup>1)</sup>、東北大学加齢医学研究所モドミクス医学分野<sup>2)</sup>

永芳 友<sup>1)</sup>、中條 岳志<sup>1)</sup>、富澤 一仁<sup>1)</sup>、魏 范研<sup>1)2)</sup>

X 染色体連鎖性精神遅滞 (XLID) は、性染色体である X 染色体上の遺伝子の変異により、知的能力の低下や社会行動障害を主な症状とする精神疾患です。XLID の原因遺伝子の一つとして、FTSJ1 遺伝子が報告されていましたが、FTSJ1 そのものの生理機能が不明であり、それに伴い XLID の発症メカニズムも不明でした。

我々は、FTSJ1 がアミノ酸を運搬する転移 RNA (tRNA) をメチル化する酵素であることを明らかにしました。tRNA は遺伝暗号をアミノ酸に翻訳するために用いられる小分子 RNA です。tRNA には多くの化学修飾が存在し、これらの修飾はタンパク質翻訳の効率上昇に寄与することが知られています。そこで我々は Ftsj1 欠損マウスを作製し、タンパク質翻訳の状況を詳細に解析しました。すると、Ftsj1 欠損マウスの脳では、フェニルアラニンを運搬する tRNA においてメチル化修飾が消失し、フェニルアラニンコドンでタンパク質翻訳の効率が顕著に低下していることが明らかになりました。また Ftsj1 欠損マウスでは、

(1) 記憶・学習に重要な脳の部位である海馬や大脳皮質において、神経細胞 (シナプス) の形態異常が認められること、(2) 海馬における神経伝達効率の低下が認められること、(3) 空間記憶の学習障害が認められることが明らかになりました。これらの結果から、FTSJ1 による tRNA メチル化修飾は神経細胞におけるタンパク質翻訳の効率性に重要であり、修飾の破綻により適切にタンパク質が翻訳されないことで、記憶・学習が障害されるという XLID の発症メカニズムを明らかになりました。

Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. Y. Nagayoshi, T. Chujo, S. Hirata, H. Nakatsuka, C.-W. Chen, M. Takakura, K. Miyauchi, Y. Ikeuchi, B. C. Carlyle, R. R. Kitchen, T. Suzuki, F. Katsuoka, M. Yamamoto, Y. Goto, M. Tanaka, K. Natsume, A. C. Nairn, T. Suzuki, K. Tomizawa and F.-Y. Wei : Science Advances **7** (13) : eabf3072, 2021.

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

## 空間認識を支える脳情報の流れ

大阪市立大学大学院医学研究科神経生理学<sup>1)</sup>, 科学技術振興機構さきがけ<sup>2)</sup>

北西 卓磨<sup>1)2)</sup>, 水関 健司<sup>1)</sup>

「いま自分がどこにいて、どこへ向かっているか?」という空間認識は、動物の生存に重要な能力です。海馬には、動物のいる場所・移動スピード・道順などに応じて活動の頻度が変化する神経細胞が存在します。これらの細胞の発する空間情報は、海馬から下流の脳領域群へと分配されて活用されることで、脳機能を支えると考えられますが、具体的にどのように分配されるかは不明でした。今回、私たちは、海馬から海馬台を経て4箇所の下流領域へと分配される空間情報の流れを明らかにしました。ラットの海馬と海馬台から多点電極をもちいた神経活動計測をおこない、さらに、光遺伝学により個々の海馬台神経細胞の投射先領域を同定しました。その結果、海馬台は、海馬に比べてノイズに強い頑強な情報表現を持つことを

見出しました。さらに、移動スピードと道順の情報はそれぞれ帯状皮質と側坐核に選択的に伝達され、場所の情報は側坐核・視床・乳頭体・帯状皮質の4領域に均等に分配されることを明らかにしました。また、海馬台投射細胞の活動のタイミングは、海馬台の脳波のリズムによりミリ秒の精度で制御されていました。本研究は、海馬から海馬外への空間情報の流れを初めて明らかにしました。この成果は、海馬を中心とした記憶システムの動作原理や、認知症の病態の解明につながるものと考えられます。

Kitanishi T\*, Umaba R, Mizuseki K\*. Robust information routing by dorsal subiculum neurons. *Science Advances*, **7**: eabf1913 (2021). \*責任著者  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1913>

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

## 局所的なミクログリア活性は遠隔性に脳神経回路の改編を制御する

東京女子医科大学医学部生理学講座(神経生理学分野)

植田 禎史, 宮田麻理子

末梢神経の損傷に伴う難治性の神経障害性疼痛の発現には中枢神経回路の可塑的な改編が関与すると考えられています。しかし、直接損傷されないうち中枢神経回路に可塑性が誘導される仕組みはよくわかっていませんでした。今回我々はマウスのヒゲ体性感覚経路の脳幹—視床投射回路をモデルに、脳の免疫応答を担うグリア細胞であるミクログリアが、視床回路改編の誘導を制御することを発見しました。末梢神経切断後、損傷を受けた神経が入力する脳幹領域特異的にミクログリアの凝集が生じます。一方、視床ではこの現象は起こりません。ミクログリアが直接視床回路の改編に関

与するかを調べるため、私たちは脳全体あるいは脳幹または視床局所的にミクログリアを除去しました。その結果、脳全体から、あるいは視床ではなく脳幹局所的にミクログリアを除去することで、視床回路改編の誘導を阻止できました。また、ミクログリアを除去すると末梢神経切断マウスに見られる異所性疼痛の発現も阻止できます。よって、末梢神経損傷に伴う脳幹局所的なミクログリアの凝集は、脳幹から視床への軸索投射を変えることで損傷部位から離れた視床回路の改編を誘導し、異所性疼痛の発現を引き起こすと考えられます。

Brainstem local microglia induce whisker map plasticity in the thalamus after peripheral nerve

injury. Ueta Y, Miyata M. Cell Reports **34** (10) : 108823, 2021.

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

## 深海の圧力で筋原線維の構造と機能の変化を解明

中部大学生命健康科学部生命医科学科  
新谷 正嶺

深海4千から8千メートル相当の静水圧（40～80MPa、1MPaは約10気圧）は、タンパク質表面の水和状態を可逆的に変化させ、タンパク質同士の結合を弱めることで脱重合などの構造変化を促すことができます。溶液組成を変化させる溶液交換操作とは異なり、可逆的かつ均一にタンパク質集合体に作用させられるのが静水圧操作の特徴です。この静水圧操作によって筋原線維の構造と機能をどのように変化させられるのかを明らかにしました。実験には日本白ウサギの腸腰筋から取り出した筋原線維を用いました。40～80MPaの静水圧を加えた状態で光学顕微鏡を用いて観察を行う

高圧力顕微鏡法を利用し、加圧中の筋原線維の構造変化や、加圧中や加圧処理後の筋原線維の自励的収縮振動の性質を明らかにしました。なお今回の実験に用いた圧力は燃料電池自動車に搭載する高圧水素ボンベ内（35MPaまたは70MPa）レベルに相当します。研究分野は異なりますが、超高压が生物の性質を変えることを示した新たな成果と言えます。

Effects of high-pressure treatment on the structure and function of myofibrils., Seine A. Shintani, Biophysics and Physicobiology, **18**, 85-95, 2021.

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

## 二つのタンパク質の協力で細胞の大きさを一定に保つメカニズムを解明

福岡大学医学部生理学<sup>1)</sup>、自然科学研究機構生理学研究所<sup>2)</sup>  
沼田 朋大<sup>1)</sup>、岡田 泰伸<sup>2)</sup>

からだを作る最小単位である細胞は、大きさが変化しても元の大きさに戻る仕組みを備えています。細胞が自らの大きさを調節する機能を種々の病的条件で失ってしまうと、細胞は死んでしまい、そのことが原因で病気となります。細胞の大きさを調節するメカニズムを理解することは、細胞の生死の制御を行うことにつながるため、がん細胞の治療法開発などにも結びつくと考えられて

います。

細胞が膨らむと、膨らみセンサーカチオンチャネル（TRPM7）タンパクと、元の細胞の大きさに戻すアニオンチャネル（VSOR）タンパクの2つのタンパク質が何らかの役割を担うことは知られていました。しかし、細胞の膨張を抑えるシステムの中でどのような関係で働いているのかは不明でした。

研究グループは、細胞を一定に保つための機能のうち、膨らみを抑える働きに着目しました。その結果、細胞が膨張した際、TRPM7がVSORを生み出すことと、VSORを細胞膜に留めて機能させることの2つの面で働いていることを発見しました。

本研究は二つのタンパク質 (TRPM7 と VSOR)

が協調することで、膨らんだ細胞が元に戻るしくみを明らかにした世界で初めての発見です。

TRPM7 is an essential regulator for volume-sensitive outwardly rectifying anion channel. Numata T, Sato-Numata K, Hermosura MC, Mori Y, Okada Y. *Communications Biology* 4 (1) : 599, 2021.

[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。