

加齢性心不全に特異的に発現している微小タンパク質の解明

清水峻志

東京大学 アイソトープ総合センター

【研究の背景】

ノンコーディング RNA(ncRNA)とはタンパク質に翻訳されずに機能する RNA の総称である。ヒト心臓に発現している long ncRNA(lncRNA)の 22%は微小タンパク質に翻訳される(Cell, 2019)。健常人と拡張型心筋症(DCM)患者由来の心臓では、lncRNA 由来の微小タンパク質の発現パターンは大きく異なる。DCM 特異的な微小タンパク質のいくつかはミトコンドリア内膜中の OXPHOS(酸化的リン酸化)複合体と結合し、ミトコンドリア機能に影響を及ぼす。しかしながら、このような微小タンパク質の翻訳制御機構に関しては未解明である。

【目 的】

本研究では、加齢性心不全モデルマウスにおける ncRNA のタンパク質翻訳機構及びその作用機序を解明することを目的とした。

【方 法】

PERK flx/flx マウス(wild type)及び心筋特異的 PERK コンディショナルノックアウト(PERK cko)マウスの生存率及び心機能変化を比較した。これらのマウス心臓検体を用いて、RNA sequencing を施行したところ、微小タンパク質を coding した ncRNA をいくつか検出した。さらに、これらのマウス心臓の cell lysate を液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS 測定)で解析し、PERK の有無による微小タンパク質の発現量変化を計測した。

【結 果】

PERK cko マウスは PERK flx マウスに比べて有意に予後不良で、高齢時(27 ヶ月齢)に心機能低下を認めた。RNA sequencing と LC-MS/MS では心臓微小タンパク質の発現パターンが異なること、RNA sequencing では十分な発現量(RPKM>10)を認めている ncRNA の多くが、LC-MS/MS では発現を検出できない結果であった。

【考 察】

PERK の有無により、RNA レベルとタンパク質レベルでは微小タンパク質の発現パターンが異なることが今回明らかになった。PERK 制御下の微小タンパク質の発現制御が加齢性心不全に与える影響に関して今後解析を続けていきたいと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は、加齢性心不全に特異的に発現している微小タンパク質の探索及び将来的なバイオマーカー同定に繋が

りうる内容であり、臨床への将来的な貢献が見込めると考える。

【参考・引用文献】

van Heesch, Sebastiaan, et al. “The translational landscape of the human heart.” *Cell* 178.1 (2019): 242-260.