

ミトコンドリア tRNA のタウリン修飾は ユビキチン-プロテアソーム系を介して最終赤血球分化を調節する

Md. Fakruddin

熊本大学 国際先端医学研究機構 幹細胞ストレス研究室

【研究の背景】

タンパク質合成に重要な役割を果たす tRNA はそれ自身が分子修飾を受けることによりその機能が制御されている¹⁾。MTO1 はミトコンドリア tRNA のタウリン修飾を触媒する酵素であるが、我々は近年この *Mto1* の全身性ノックアウト(KO) マウスは胎生致死となり、*Mto1* KOES 細胞の解析で小胞体(ER)ストレス反応が亢進していることを報告した²⁾。

【目 的】

Mto1 遺伝子の発現は胎生期の造血組織である肝臓で高く、造血系では赤芽球系で高値であることから、*Mto1* は造血系、特に赤血球系において重要な役割を果たしていることが考えられるが、*Mto1* の造血系における機能に関する報告はない。本研究はこの点を明らかにすることを目的とした。

【方 法】

Mto1 の造血系における役割を解析するため、*Mto1* の造血系特異的 KO マウスを作成した。具体的には *Mto1*^{fl/fl} マウスに Vav-i Cre マウスを掛け合わせ、その産仔同士を掛け合わせて得られた妊娠母体から造血特異的 *Mto1* KO 胎児を得、そこから胎児造血組織である胎児肝を分離してフローサイトメトリーなどで解析した。また、一部の実験ではこの胎児肝細胞をエリスロポエチン等の存在下に *in vitro* で培養して赤血球に分化誘導した後フローサイトメトリー等で解析した。

【結 果】

造血特異的 *Mto1* KO マウスは胎生致死となり、産仔が得られなかったため胎児を解析したところ強度の貧血を認めた。さらに赤血球分化について詳細に解析したところ、野生型マウスにおいて *Mto1* 遺伝子発現がピークに達する多染性赤芽球レベルで分化が障害されていることが明らかになった。

我々の既報では *Mto1* KOES 細胞で ER ストレス反応が亢進していたことから²⁾、造血特異的 *Mto1* KO マウスにおける ER ストレス反応を解析したところ、上記の表現型に一致して多染性赤芽球レベルで *Xbp1* のスプライシングを伴う ER ストレス反応が亢進していた。MTO1 はミトコンドリア tRNA の修飾酵素であるため、ミトコンドリア DNA にコードされるミトコンドリア呼吸鎖複合体タンパク質の発現を解析したところ、造血特異的 *Mto1* KO マウスでは呼吸鎖複合体 I が欠失していることが明らかとなった。呼吸鎖複合体 I は内部に鉄を多く含むため³⁾、造血特異的 *Mto1* KO マウスの細胞内鉄動態を解析したところ細胞質内での鉄過剰を示唆するデータが得られ、さらにその結果としてヘム合成の亢進による胎児型ヘモグロビンの産生亢進も認められた。これらのことより *Mto1* KO マウスでは細胞質内の鉄過剰に起因する胎児型ヘモグロビンタンパク質の過剰が ER ストレス反応を誘導していることが考えられた。また、鉄キレート剤により造血特異的 *Mto1* KO マウスの ER ストレス反応および赤血球分化障害が改善するというデータも得られ、上記仮説を支持する結果となった。

【考 察】

本研究によりミトコンドリア tRNA の修飾異常が細胞内鉄動態を変化させることで胎児赤血球分化に異常をきたすメカニズムが明らかとなった。ミトコンドリア遺伝子の異常はエネルギー代謝などのミトコンドリア機能に着目して研究が進められているが⁴⁻⁵⁾、本研究の成果はミトコンドリア tRNA 修飾の異常が間接的に細胞内の鉄動態をダイナミックに変化させることを示しており、本研究分野に新たな視点を提供するものである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ミトコンドリア遺伝子の異常により多彩な症状を示す疾患はいくつか報告されているが、その分子メカニズムはほとんどわかっていない⁴⁻⁵⁾。本研究の成果によりこれらの疾患の病態理解が進み、新規治療法の開発などにつながることを期待される。

【参考・引用文献】

1. Chujo T, Tomizawa K. Human transfer RNA modopathies: diseases caused by aberrations in transfer RNA modifications. FEBS J 2021.
2. Fakruddin M, Wei FY, Suzuki T, Asano K, Kaieda T, Omori A, et al. Defective Mitochondrial tRNA Taurine Modification Activates Global Proteostress and Leads to Mitochondrial Disease. Cell Rep 2018, 22(2): 482-496.
3. Ohnishi T. Iron-sulfur clusters/semiquinones in complex I. Biochim Biophys Acta 1998, 1364(2): 186-206.
4. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. Nat Rev Dis Primers 2016, 2: 16080.
5. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. Cell 2020, 181(1): 168-188.