

ミトコンドリア tRNA 修飾による造血・免疫恒常性維持機構の解明

森嶋達也

熊本大学国際先端医学研究機構

【研究の背景】

転移 RNA (tRNA) が化学修飾を介してその機能制御を受けることは古くから知られているが、その造血系における役割や疾患との関連についての研究はほとんど進んでいない。

申請者らはミトコンドリア tRNA 修飾酵素 Mto1 の造血特異的ノックアウトマウスは細胞内鉄の分布異常を介した胎児期の強度の貧血により胎生致死となることを明らかにした¹⁾。しかし、ミトコンドリア tRNA 修飾の欠失が成体造血に及ぼす影響については不明であった。

【目 的】

我々は上記の先行研究を基に、誘導型の Cre 発現システムを用いて成体マウスにおいて Mto1 遺伝子をノックアウトし、その造血表現型を解析した。その結果、末梢血解析では胎児同様強い大球性貧血を認めるとともに、主として好酸球などの顆粒球の減少による白血球数の減少を認めた。また、骨髓前駆細胞の解析では造血幹細胞数が減少し、前駆細胞レベルでは骨髓球系の前駆細胞 (GMP) が著明に増加し、赤芽球や巨核球の前駆細胞 (MEP) が減少するなど造血バランスの異常を来していることが明らかとなった。本研究ではこれらの予備実験の結果をもとに、ミトコンドリア tRNA 修飾異常による顆粒球減少の分子メカニズムを解析することを目的とした。

【方 法】

骨髓球系の前駆細胞 (GMP) から成熟好中球に至る分化過程について、既に報告されている表面マーカーの組み合わせ^{2,3)}を用いて骨髓細胞を染色し、フローサイトメトリーで解析を行った。また、Mto1 欠失が造血異常をきたす分子メカニズムを明らかにするために、Mto1 欠失により著明に増加する GMP 及び造血幹細胞を骨髓からフローサイトメトリーを用いて分取し、RNA シークエンス解析を行った。

【結 果】

好中球は骨髓内で GMP→ProNeu→PreNeu→未分化・成熟好中球の順に成熟するが、この分化段階をフローサイトメトリーを用いて解析した。その結果、Mto1 ノックアウトマウスでは GMP～ProNeu までの分化段階の細胞は野生型と比較して増加している一方、未分化好中球以降の細胞は野生型と比較して減少しており、PreNeu 前後の分化段階にて好中球系への分化に何らかの障害を来していることが明らかとなった。また、末梢血・骨髓細胞の形態観察を行ったところ、赤血球の大小不同や好中球における Pseudo-Pelger 核異常、環状鉄芽球などの形態異常を認めた。

GMP を用いた RNA シークエンス解析では Mto1 ノックアウトマウスでは GMP の数の増加を反映して血球分化・増殖に関連する遺伝子群の発現の上昇がみられ、炎症関連遺伝子群の発現低下が認められた。また、Mto1 ノックアウトマウスでは Hypoxia 関連の遺伝子発現が上昇していることが明らかとなった。造血幹細胞の RNA シークエンス解析についてもデータは取得済みで現在解析を進めている。

【考 察】

骨髄フローサイトメトリー解析で得られた骨髄球系前駆細胞の増加と成熟好中球の減少の表現型は、大球性貧血などと合わせて骨髄異形成症候群(MDS)における無効造血の所見に近いものと思われた。そこで末梢血・骨髄血球の形態を観察したところ、MDS患者に特徴的に認められる血球異形成の所見が認められた。RNAシーケンス解析で得られた Hypoxia 関連の遺伝子は MDS と関与しているという報告があり⁴⁾、これらの結果からミトコンドリア tRNA 修飾の欠失により MDS 様の血球減少を呈するという仮説が考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

tRNA 修飾の異常は通常の網羅的遺伝子解析にて検出できないため、血液疾患との関連はほとんど明らかになっていなかった。本研究成果は、ミトコンドリア tRNA 修飾の異常により MDS 様の症状を呈することを示しており、tRNA 修飾の異常が MDS や白血病などの血液悪性腫瘍疾患の発症に関与している可能性を示唆している。本研究を進めることにより、tRNA 修飾を標的とした新たな血液悪性腫瘍に対する治療法の開発につながると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Morishima T, Fakruddin M, Kanamori Y, Masuda T, Ogawa A, Wang Y, et al. Mitochondrial translation regulates terminal erythroid differentiation by maintaining iron homeostasis. *Sci Adv.* 2025;11(8):eadu3011.
2. Evrard M, Kwok IWH, Chong SZ, Teng KWW, Becht E, Chen J, et al. Developmental Analysis of Bone Marrow Neutrophils Reveals Populations Specialized in Expansion, Trafficking, and Effector Functions. *Immunity.* 2018;48(2):364-79 e8.
3. Kwok I, Becht E, Xia Y, Ng M, Teh YC, Tan L, et al. Combinatorial Single-Cell Analyses of Granulocyte-Monocyte Progenitor Heterogeneity Reveals an Early Uni-potent Neutrophil Progenitor. *Immunity.* 2020;53(2):303-18 e5.
4. Hayashi Y, Zhang Y, Yokota A, Yan X, Liu J, Choi K, et al. Pathobiological Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov.* 2018;8(11):1438-57.