

2024年9月19日

本件の報道については、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

報道解禁時間 … 日本時間 2024年9月24日(火)午後6時

精子形成の新しいメカニズムを解明 ～tRNA の化学修飾が鍵～

■ 概要

tRNA⁽¹⁾の化学修飾⁽²⁾は特定の酵素により決まった位置のヌクレオチド⁽³⁾に導かれることで、tRNA の機能を制御し、正常なタンパク質合成を実現します。本研究では、ショウジョウバエ個体において RNA 修飾酵素 Mettl1 (Methyltransferase-like 1) が m7G46 (tRNA 46位の N7-メチルグアノシン) という化学修飾を特定の tRNA に導くことで精子形成に必要なタンパク質の合成を進める新たなメカニズムを発見しました。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の金子隼也 総合研究大学院大学 大学院生(現 国立遺伝学研究所 特任研究員)、三好啓太 助教、近藤周 助教(現 東京理科大学 准教授)、齋藤都暁 教授らの研究グループは戸室幸太郎 大学院生リサーチアソシエイト(理化学研究所 開発研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室)、岩崎信太郎 主任研究員(理化学研究所 開発研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室)らの研究グループと共同で、m7G46修飾を持たないショウジョウバエの変異体を用いて、精巣でのタンパク質合成をリボソームプロファイリング⁽⁴⁾という手法を駆使して測定しました。その結果、m7G46が失われると、雄性の配偶子⁽⁵⁾である精子形成において重要な遺伝子のタンパク質合成が止まり、精子形成が破綻してしまうことを発見しました。(図1)

tRNA 修飾の異常はがん、脳・神経疾患、などの原因となることが報告されており、m7G46もその例外ではありません。本研究は、m7G46の異常が引き起こす病気の理解に貢献することが期待されます。

本研究は、2024年9月24日に「Nature Communications」にオープンアクセスとしてオンライン出版されます。

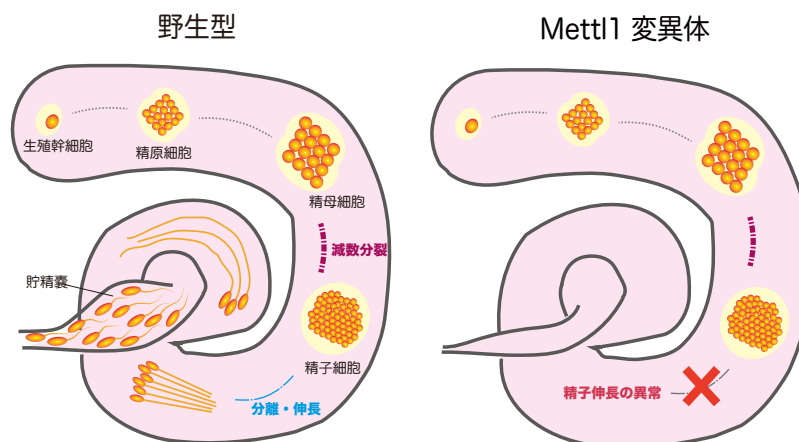


図1: キイロショウジョウバエの精巣では生殖幹細胞が4回の有糸分裂を経て精原細胞となったのち、精母細胞が作られる。精母細胞は2回の減数分裂を繰り返して精子細胞となり、分離、伸長の過程を経て成熟した精子となる。作られた精子は貯精嚢に蓄えられている(野生型 左図)。一方で Mettl1変異体では、精巣内で精子細胞の存在は確認されたものの、分離、伸長した精子細胞は見られなかった(Mettl1変異体 右図)。これは、精子の分離、伸長に関連するタンパク質が合成されなくなったことによるものと考えられる。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Nature Communications」に2024年9月24日（日本時間）に掲載されます。

論文タイトル:

Mettl1-dependent m7G tRNA modification is essential for maintaining spermatogenesis and fertility in *Drosophila melanogaster*

(RNA 修飾酵素 Mettl1 依存的な tRNA の m7G 修飾はキロショウジョウバエの精子形成と稔性の維持に必要である)

著者:

Shunya Kaneko, Keita Miyoshi, Kotaro Tomuro, Makoto Terauchi, Ryoya Tanaka, Shu Kondo, Naoki Tani, Kei-Ichiro Ishiguro, Atsushi Toyoda, Azusa Kamikouchi, Hideki Noguchi, Shintaro Iwasaki, and *Kuniaki Saito (金子隼也、三好啓太、戸室幸太郎、寺内真、田中良弥、近藤周、谷直紀、石黒啓一郎、豊田敦、上川内あづさ、野口英樹、岩崎信太郎、齋藤都暁*) *責任著者

DOI: 10.1038/s41467-024-52389-0

■ 研究の詳細

● 研究の背景

tRNA はあらゆる生物において遺伝情報とタンパク質合成の繋ぎ手となる重要な生体分子です。tRNA が mRNA⁽⁶⁾ 配列に保存されたコドンの情報に対応するアミノ酸をリボソームへ運ぶことでタンパク質の合成(翻訳)を行います。こうした tRNA の機能は、メチル化、硫化、糖化などの多種多様な化学修飾により調節され、その異常はヒトの場合、がんや脳・神経疾患の原因となります。

m7G46 (tRNA 46位の N7-メチルグアノシン) は RNA メチル化酵素 METTL1 により可変ループ領域に導かれるメチル化修飾であり、酵母からヒトまで広く保存されています(図2)。これまで METTL1 依存的な m7G46 は tRNA 構造の安定化することで細胞の増殖や温度ストレスへの感応性を制御していることが酵母や哺乳類の培養細胞を使った実験から明らかにされてきました(図2)。しかし、m7G46 が動物個体の生育にとってどのように重要であるかという点については全くわかっていませんでした。今回、ショウジョウバエ個体において m7G46 が特定の tRNA に導入されることで精子形成に必要なタンパク質の合成を進めていることがわかりました。

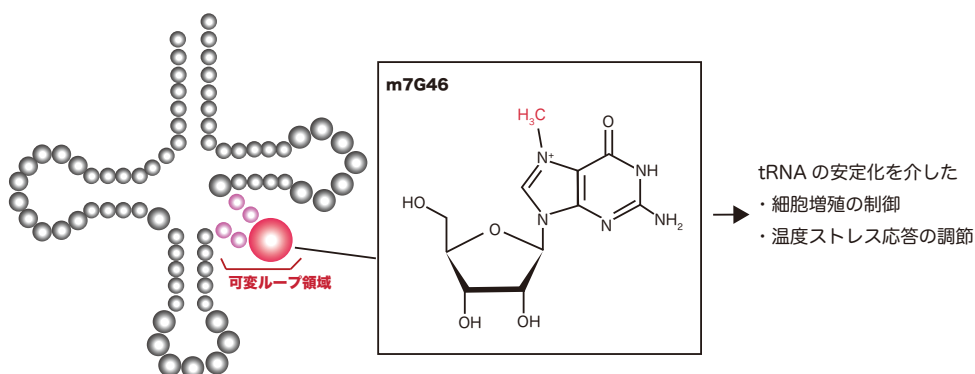


図2: m7G46は tRNA の可変ループ領域に導入され、tRNA 内部の塩基と三次元的な結合を形成することで tRNA の構造を安定化している。

● 本研究の成果

本研究では CRISPR-Cas9システムというゲノム編集技術⁽⁷⁾を駆使して Mettl1をもたないキイロショウジョウバエを作製し、m7G46の異常がハエの生育にどのように影響するか調べました。解析の結果、m7G46が失われても基本的なハエの生育に影響しないが成熟精子が形成されなくなることを見出しました(図3A)。また、本来 m7G46を持つはずだった tRNA の量が精巣で減少していることが確認されました(図3B)。tRNA はタンパク質合成に不可欠な生体分子であるため、m7G46を持たないハエの精巣では様々なタンパク質合成が影響を受けていると予想されます。そこで、本研究では理化学研究所 開発研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室と合同でリボソームプロファイリングにより精巣でのタンパク質合成を測定したところ、m7G46を本来持つはずだった tRNA が担うコドンの翻訳がストップしていることがわかりました(図3C)。また、このような異常は精子形成に必要な遺伝子のタンパク質合成に強く影響することがわかりました。さらに、大変興味深いことに m7G46はハエの全身に存在しているにも関わらず、翻訳の破綻が精巣のみで強く見られることが明らかとなりました。(図3C)これは、m7G46を介した tRNA の代謝が組織・器官ごとに異なっていることを示唆しています。

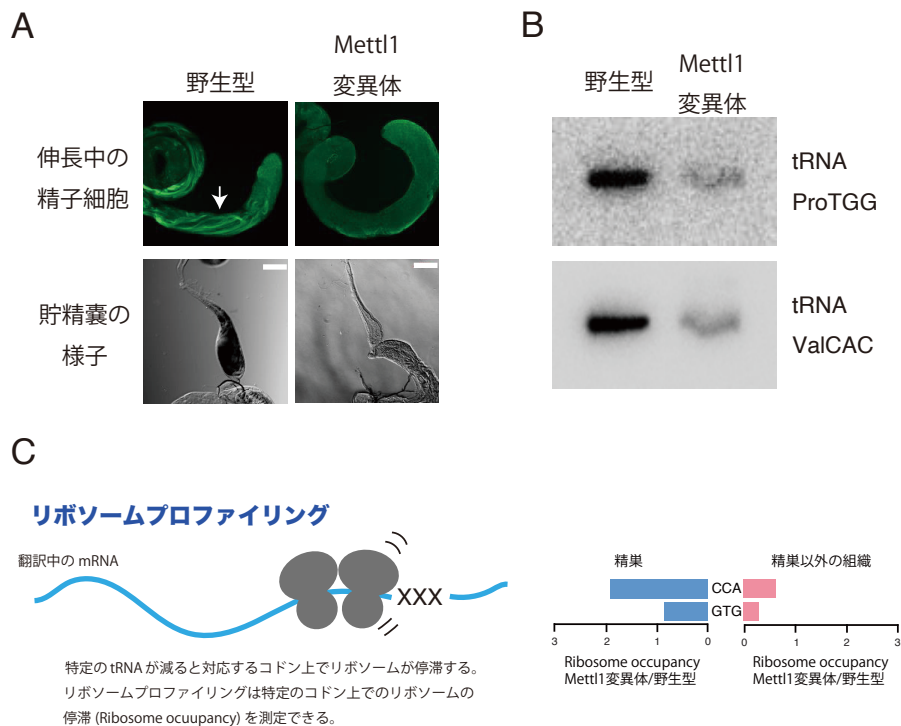


図3: (A) 精巣中の精子細胞(上)、貯精囊に蓄えられる精子(下)。キイロショウジョウバエの精巣内では精子細胞が大きく形態を変化し、伸長精子細胞となる(矢印)。そして成熟した精子は貯精囊へと移動する。Mettl1 変異体では精巣に伸長精子細胞は見られず、貯精囊は萎縮していた。(B) 精巣内の tRNA 量を示すノザンプロットの結果。(C) リボソームプロファイルの結果。Mettl1 変異体の精巣で量が減少していた tRNA ProTGG 及び ValCAC に対応するコドン(CCA, GTG)上での翻訳が停滞していた。一方で、精巣以外の組織ではそのような傾向はほぼ見られなかった。

● 今後の期待

ヒトの場合、METTL1は様々な癌細胞の増殖と関連することが報告されており、新しい創薬の標的として期待されています。また今回の研究で、Mettl1の消失による影響が特定の組織でのみ認められました。様々な組織や細胞ごとの tRNA 修飾の重要性については不明な点が多く、本研究をきっかけとして研究が進展するものと期待されます。

■ 用語解説

(1) tRNA

tRNA (Transfer RNA), 転移 RNA。70-90塩基程度の一本鎖 RNA であり、特有の L 字型構造をとる。mRNA に保存された遺伝情報の単位であるコドンに対応するアミノ酸をリボソームへ運ぶ。

(2) RNA 化学修飾

RNA 配列中の塩基が転写後に受ける化学的な修飾。初めて発見された RNA 修飾は Pseudouridine (シュードウリジン) であり、1951年に Waldo E. Cohn と Elliot Volkin により発見された。RNA 修飾はメチル化、アセチル化、硫化、糖化などとバラエティに富んでおり、これまでに170種類以上の修飾が同定されている。

(3) ヌクレオチド

リン酸、糖(五炭糖)、塩基が結合してできる有機分子。DNA や RNA の構成単位となる。

(4) リボソームプロファイリング

細胞、組織からタンパク質の翻訳を担っているリボソームを抽出し、リボソームに結合している RNA 配列を解析することで、特定の遺伝子の翻訳効率を測定する方法。

(5) 配偶子

有性生殖を行う生物の雌雄がそれぞれ作る生殖細胞のこと。雌雄のつくる配偶子に形態や分化の違いが見られる場合、雄の配偶子を精子、雌の配偶子を卵子と呼ぶ。

(6) mRNA

メッセンジャーRNA。DNA に保存されているタンパク質のアミノ酸配列情報(コドン)のコピーとして働く。

(7) ゲノム編集技術

生物が有する遺伝情報全体(DNA 配列全体)をゲノムという。ゲノム編集とは特定の DNA 配列を切断、改変することで遺伝子の機能を変化させる技術のこと。

■ 研究体制と支援

本研究成果は、情報システム研究機構 国立遺伝学研究所・無脊椎動物遺伝研究室(金子隼也 総研大学院生[現 国立遺伝学研究所 特任研究員]、三好啓太 助教、近藤周 助教 [現 東京理科大学 准教授]、齋藤都暁 教授)、理化学研究所 開発研究本部 岩崎 RNA システム生化学研究室(戸室幸太郎 大学院生リサーチアソシエイト、岩崎信太郎 主任研究員)との共同研究成果です。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科研費(JP18H02379, JP16H06279, JP23H02415, JP22H02669)、武田科学振興財団、山田科学財団、内藤科学技術財団、上原記念財団、AMED(JP20gm1410001)、熊本大学発達医療研究センター、及び、高深度オミクス共同利用・共同研究拠点(IMEG)のプログラムにより支援されました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 無脊椎動物遺伝研究室

教授 齋藤 都暁 (さいとう くにあき)

ホームページ: <http://ksaitolab.org/>

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブなど