

令和3年3月24日

報道機関 各位

熊本大学  
東北大学

## X染色体連鎖性精神遅滞のメカニズムを解明！ —新規治療薬開発に道—

熊本大学大学院生命科学研究部の富澤 一仁教授と東北大学加齢医学研究所の魏 范研教授（前 熊本大学大学院生命科学研究部）らのグループは、X染色体連鎖性精神遅滞（X-Linked Intellectual Disability、以下、XLID）の発症メカニズムを明らかにしました。本成果は、XLIDの治療薬開発に繋がることが期待されます。

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。

研究グループは、FTSJ1がアミノ酸を運搬する転移RNA<sup>\*1</sup>（以下、tRNA）をメチル化<sup>\*2</sup>する酵素であることを明らかにしました。tRNAは遺伝暗号（以下、コドン）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。そこで研究グループは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を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を明らかにしました。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。XLIDの原因遺伝子の分子機能とその発症メカニズムが解明されたことで、今後の治療薬開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、令和3年3月27日（土）の午前3:00（日本時間）に「Science Advances（サイエンス アドバンシーズ）」の電子版に掲載されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて実施しました。

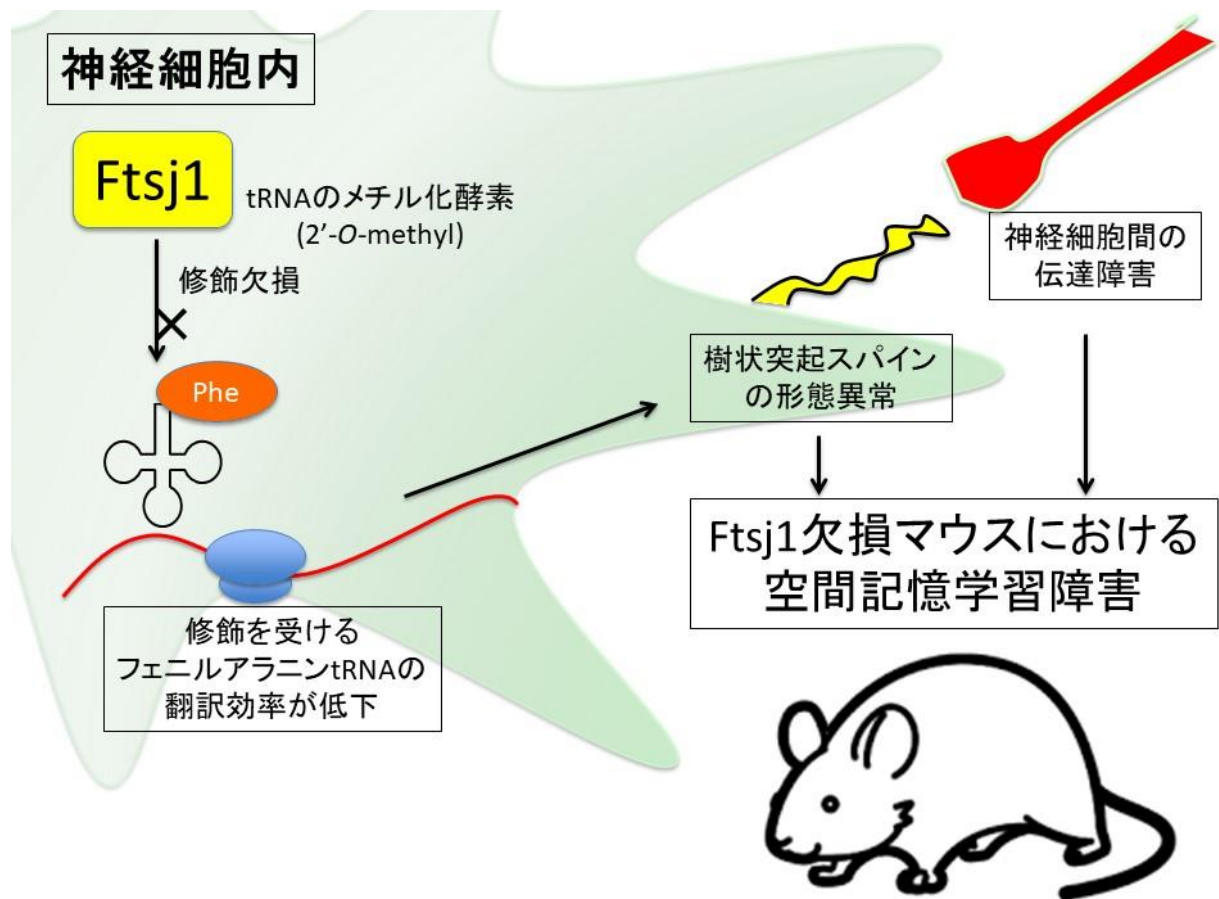


図1. Ftsj1欠損マウスにおける学習記憶障害が起きる仕組み

[用語解説]

※1 転移 RNA (tRNA)・・・タンパク質が合成される際には、まず設計図である DNA から必要な部分の情報がメッセンジャーRNA (mRNA) に転写され、mRNA の配列を元に、タンパク質の材料であるアミノ酸が集められ、そのアミノ酸が次々と結合することによりタンパク質が合成されます。この時、mRNA に転写されている設計図どおりに、正確にアミノ酸を集めてくる役目をしているのが転移 RNA です。

※2 tRNA のメチル化・・・RNA の一部の塩基は転写後にメチル化による化学修飾を受けますが、tRNA には多くのメチル化修飾が存在します。tRNA のメチル化には様々な役割がありますが、翻訳効率や精度にも関わることがわかっています。

[論文情報]

論文名 : Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability.

著者 : 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\*

\*責任著者

掲載誌 : Science Advances

ご不明な点やご質問がございましたら、右記までご連絡ください。

【お問い合わせ先】  
熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）  
担当：富澤 一仁  
（分子生理学講座・教授）  
電話：096-373-5050  
Fax：096-373-5052  
e-mail：tomikt@kumamoto-u.ac.jp