

村上 慶高 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice

(NSUN3によるミトコンドリア tRNA の5-ホルミルシチジン修飾はマウスの胎児発育と呼吸鎖複合体に必須である)

哺乳類のミトコンドリアでは、ミトコンドリアのメチオニン tRNA アンチコドンの 5-ホルミルシチジン (f5C) 修飾により AUA コドン (メチオニン) の解釈が可能となる。5-ホルミル化は、NSUN3 のメチル化と ALKBH1 による酸化によって生成されており、ヒト NSUN3 変異は成長障害、小頭症、高乳酸血症、筋力低下、外眼筋麻痺、輻輳性眼振などをきたし、ミトコンドリア病の原因となる。申請者は NSUN3 によるミトコンドリア tRNA の f5C 修飾の生理機能を明らかにすることを目的として研究を行った。全身 Nsun3 ノックアウトマウスを作成したところ、E10.5 から E12.5 の間に胎生致死となり、マウスの胚発生に Nsun3 が必須であることを示した。また、成体組織における NSUN3 の機能を調べるために心筋特異的な Nsun3 ノックアウト (*Myh6-cre:Nsun3^{flax/flax}*, Nsun3HK0) マウスを作製した。Nsun3 HK0 心臓ミトコンドリアは拡大し、クリステ構造の断片化を認めた。50 週齢の Nsun3 HK0 マウスでは、エコーで推定された左心室の重量の増大傾向を認めた。14 週齢の Nsun3 HK0 マウスでは収縮期の左室容積が減少し、駆出率の増大傾向を認めた。これらのマウスは、心臓収縮の亢進と加齢に伴う軽度の心肥大を引き起こしていた。Nsun3HK0 の心臓では、mt-tRNA^{Met} のみならず他の mt-tRNA, mt-mRNA の増加が認められた。さらに 14 週齢で複合体 IV の活性の低下、50 週齢で複合体 I, IV の活性低下を認めた。本研究の意義として、ミトコンドリア tRNA アンチコドン修飾が哺乳動物の胚発生に不可欠であること、Nsun3 心筋特異的 KO マウスにおいて、心臓エコーおよび電子顕微鏡での組織の異常、呼吸鎖複合体の量の低下、呼吸鎖複合体の活性の低下をきたすこと、単一のミトコンドリア tRNA 修飾の組織特異的喪失が組織異常を誘発し、成人期以降に悪化することを明らかにしたことが述べられた。

審査では、全身型ノックアウトマウスの死因についての考察、心筋特異的ノックアウトマウスの体重変化、心臓の組織についての観察を行ったのか、循環器疾患のモデルとなるのか、加齢に伴って生じるどのような変化が表現型に影響を与えているのか、表現型が比較的軽度で生じた理由、加齢と同等の負荷やトレッドミル負荷などを行うことにより表現型が早く現れないのか、呼吸鎖機能の変化、肺重量の変化などを評価していたか、Nsun3 の f5C 修飾の特異性、本モデルの臨床的な意義などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者からは概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究はミトコンドリアのメチオニン tRNA アンチコドンの 5-ホルミルシチジン (f5C) 修飾と NSUN3 メチラーゼの役割、NSUN3 変異の関連を明らかにし、全身における Nsun3 ノックアウトマウスは胎生致死であり、ミトコンドリア tRNA の f5C 修飾は哺乳類の胎児発生において重要であること、ミトコンドリア tRNA アンチコドン修飾が哺乳動物の胚発生に不可欠であること、単一のミトコンドリア tRNA 修飾の組織特異的喪失が組織異常を誘発し、成人期以降に悪化することを示した。医学および生命科学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 小児科学担当教授

(署名)

中村 公俊