

配信先：文部科学記者会、科学記者会、  
熊本県内報道機関

【解禁時間】

令和7年2月22日（土）午前4時



令和7年2月18日

報道機関 各位

熊本大学

## ミトコンドリアにおけるタンパク質合成異常による 新たな貧血のメカニズム発見

### （ポイント）

- ミトコンドリアにおけるタンパク質合成が抑制されると、胎児期に致死的な貧血が起こることがわかりました。
- 本研究により、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成には細胞内の鉄分布を正常に維持する新たな役割があることがわかりました。
- 今回得られた知見は、貧血をはじめとする鉄の関与する疾患の理解とこれらに対する新規治療法の開発につながると考えられます。

### （概要説明）

細胞内のタンパク質はその大部分は細胞質で合成されますが、ごく一部のタンパク質はエネルギー産生等を司る細胞内小器官であるミトコンドリアにおいても合成されます。このミトコンドリアでのタンパク質合成は主にエネルギー産生に関与していると考えられてきました。

今回、熊本大学国際先端医学研究機構（IRCMS）の森嶋達也特任講師（IRCMS若楠研究者）、滝澤仁教授らの研究グループは、東北大学、分子生物学研究所（ドイツ）などとの共同研究で、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成を司る酵素であるミトコンドリアtRNA修飾<sup>\*</sup>1酵素MT01の欠失マウスを用いた研究により、ミトコンドリアでのタンパク質合成が阻害されると細胞内の鉄の分布異常が起こり、結果として胎児期に致死的な貧血を引き起こすことを発見しました。本研究成果は、貧血をはじめとする鉄が関与する疾患の理解とこれらに対する新規治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、令和7年2月21日に学術雑誌「Science Advances」に掲載されました。

※本研究成果は、日本学術振興会外国人研究者招聘事業（外国人特別研究員、18F18408）、科学研究費助成事業（18K16124、22K19548）、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR2000）、公益財団法人先進医薬研究振興財団、公益財団法人東京生化学研究会（現：公益財団法人中外創薬科学財団）、一般財団法人化学及血清療法研究所、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、一般社団法人日本血液学会、熊本大学健康長寿代謝制御研究センター、Joachim Herz Stiftung、Deutsche

Forschungsgemeinschaft (DFG)の支援により得られたものです。

## (説明)

### [背景]

生体を構成するタンパク質は、DNAに刻まれた遺伝情報をもとにリボソームや転移RNA (tRNA) の働きによって合成されます。その大部分は細胞内の細胞質で合成されますが、エネルギー産生を担う細胞内小器官であるミトコンドリアには独自のDNAやリボソーム、tRNAが存在し、ごく一部のタンパク質がミトコンドリアで合成されています。これらのミトコンドリアで合成されるタンパク質はエネルギー産生を担うミトコンドリア呼吸鎖複合体<sup>\*2</sup>の構成要素であり、その合成異常は細胞におけるエネルギー産生異常につながるということが知られていました。

tRNAは修飾と呼ばれる化学的変化を受けることでその機能を正常に発揮することが知られています。tRNAに修飾を加えるタンパク質 (tRNA修飾酵素) は多数存在しますが、そのうちのひとつであるMT01はミトコンドリアtRNAをタウリン修飾する酵素であり、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成を助ける働きを担っています。MT01を完全欠失するマウスは胎児期に全例死亡することから、この酵素が生存に必須であると考えられています。また、MT01遺伝子に異常のある患者では貧血がみられることが報告されています。しかし、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成の異常と血液系の異常との関連はこれまで明らかにされてきませんでした。

### [研究の内容と成果]

本研究では、血液系においてのみMto1遺伝子を欠失するマウスを作製したところ、これらのマウスは出生前に全例死亡することがわかりました。そこで出生前の胎児を調べたところ著明な貧血を認め、これが死亡の主な原因であると推測されました。

胎児期の血液は主に肝臓で産生されるため、次にこれらのマウスの胎児の肝臓細胞を詳細に調べました。その結果、Mto1欠失マウスの細胞ではミトコンドリアの呼吸鎖複合体が正常に形成されていないことが判明しました。呼吸鎖複合体はその構造上、内部に様々な形で鉄分子が組み込まれていることが知られています。そこで、細胞内の鉄の状態を詳細に調べたところ、Mto1欠失マウスの細胞ではミトコンドリア内の鉄が減少し、細胞質内の鉄が増加するという鉄の細胞内分布異常が起こっていることが明らかとなりました。さらに細胞質内で増加した鉄は赤血球において酸素運搬を担うタンパク質であるヘモグロビンの構成要素であるヘムの合成を促進し、Mto1欠失マウスの細胞では細胞内のヘムが増加していました。しかし、ヘムの過剰は細胞にとってストレスとなることが知られており、結果として赤血球細胞がストレスにより障害を受け、貧血を引き起こす可能性が示唆されました (図)。この仮説を検証するため、Mto1欠失マウスの細胞を、鉄を除去する薬剤と共に培養したところ赤血球の産生が正常に改善しました。このことは、Mto1の欠失により細胞質内で増加した鉄が貧血の原因となっていることを示しています。

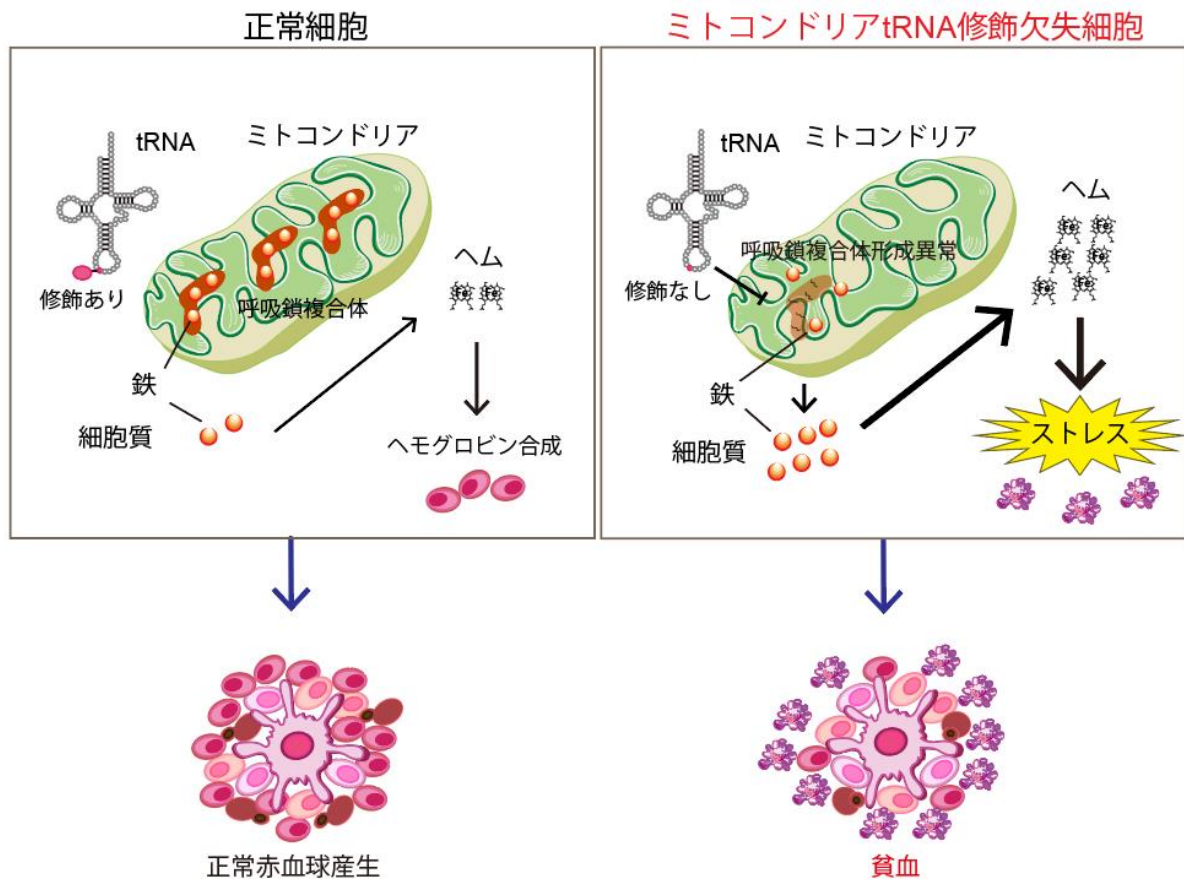


図 ミトコンドリアタンパク質合成異常による貧血のメカニズム  
 ミトコンドリアtRNA修飾の欠失により、呼吸鎖複合体が正常に形成されず、呼吸鎖複合体に組み込まれるはずの鉄が細胞質に流出します。この過剰な鉄はヘム合成を促進し、結果としてヘムの過剰産生が細胞ストレスを引き起こし、赤血球が障害を受けることで貧血に至ります。

本研究から、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成は、単なるエネルギー産生の役割だけでなく、呼吸鎖複合体を正常に構成することで細胞内の鉄分布を正常に維持する働きがあることが明らかとなりました。

[展開]

今後は出生後にMto1遺伝子を欠失させる新たなマウスモデルを作製し、成体の血液産生におけるミトコンドリアタンパク質合成を詳細に解析する予定です。鉄は生体にとって必須の金属である一方、過剰になると毒性を示します。本研究は貧血をはじめとする鉄関連疾患の病態に、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成の異常が関与している可能性を示唆しており、これらの疾患の理解を深めるとともに、新たな治療法につながることを期待されます。

## [用語解説]

※1 RNA 修飾：DNA から転写された後、RNA 上にメチル基やアセチル基といった様々な”飾り”となる分子が付加されることにより RNA の構造や機能が変化します。新型コロナウイルスワクチンの実用化に貢献したとして 2023 年のノーベル生理学・医学賞が RNA 修飾の研究に授与されました。

※2 ミトコンドリア呼吸鎖複合体：ミトコンドリアの内膜に存在する酵素の複合体であり、酸化還元反応を利用して、生命活動に欠かせないエネルギー供給源であるアデノシン三リン酸(ATP)を産生する働きをしています。

## (論文情報)

論文名：Mitochondrial translation regulates terminal erythroid differentiation by maintaining iron homeostasis

著者：Tatsuya Morishima<sup>1,2†</sup>, Md. Fakruddin<sup>1,2†</sup>, Yohei Kanamori<sup>3</sup>, Takeshi Masuda<sup>4</sup>, Akiko Ogawa<sup>5</sup>, Yuxin Wang<sup>1</sup>, Vivien A. C. Schoonenberg<sup>6</sup>, Falk Butter<sup>6</sup>, Yuichiro Arima<sup>7,8</sup>, Takaaki Akaike<sup>9</sup>, Toshiro Moroishi<sup>3,8</sup>, Kazuhito Tomizawa<sup>10</sup>, Toshio Suda<sup>11,12</sup>, Fan-Yan Wei<sup>5</sup>, Hitoshi Takizawa<sup>1,8\*</sup>

(†Equally contribution, \*責任著者)

所属：<sup>1</sup>熊本大学国際先端医学研究機構 幹細胞ストレス研究室、<sup>2</sup>熊本大学国際先端医学研究機構 造血幹細胞工学寄附講座、<sup>3</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 分子薬理学講座、<sup>4</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 微生物薬学分野、<sup>5</sup>東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野、<sup>6</sup>Quantitative Proteomics, Institute of Molecular Biology, Mainz, Germany、<sup>7</sup>熊本大学国際先端医学研究機構 心臓発生研究室、<sup>8</sup>熊本大学 健康長寿代謝制御研究センター、<sup>9</sup>東北大学大学院医学研究科 環境医学分野、<sup>10</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 分子生理学講座、<sup>11</sup>熊本大学国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室、<sup>12</sup>State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology, Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, China

掲載誌：Science Advances

doi：10.1126/sciadv.adu3011

URL：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adu3011>

### 【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)

担当：渡辺

電話：096-373-6848

e-mail：[ircms@jim.kumamoto-u.ac.jp](mailto:ircms@jim.kumamoto-u.ac.jp)