

課題番号: LS100
助成額: 160 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

次世代オミックス研究分野の創造: ヒト tRNA 修飾の解析と 2 型糖尿病発症リスク

富澤 一仁 熊本大学大学院生命科学研究部 教授
Kazuhito Tomizawa

WEB ページ
<http://kumamoto-saisentan.org>



専門分野
生理学
代謝内科学

キーワード
エネルギー・糖質代謝異常・病態生理 / RNA /
疾患関連遺伝子 / 生体システム・フィジオーム

研究背景

現在、蛋白質や DNA の化学修飾とその制御の破綻が様々な疾患を引き起こすことが明らかになり、これら修飾の網羅的解析が精力的に行われている。これまで、tRNA も様々な化学修飾を受けていることが知られていたが、同修飾が疾患発症に関与しているか不明であった。

研究目的

これまでヒトでの機能が明らかでなかった tRNA の化学修飾の意義を解明し、また同修飾異常が 2 型糖尿病など疾患を発症する分子機構を解明することを目的とする。さらに、tRNA 修飾をハイスループットに解析する技術開発を行うことを目的とする。

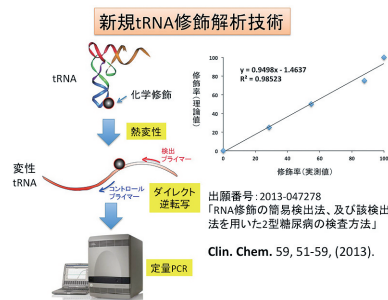
実績

代表論文: J. Clin. Invest., 121(9), 3598-3608, (2011)
特許出願: ・ 2013-72391 「2 型糖尿病治療剤」、PCT 出願 (2014 年 3 月 28 日)
・ 2013-47278 「tRNA 修飾の簡易検出法、及び該検出法を用いた 2 型糖尿病の検査方法」、PCT 出願 (2014 年 3 月 6 日)
新聞: 朝日新聞、毎日新聞、西日本新聞、日経産業新聞の各朝刊「やせ形糖尿病発症の仕組み解明」(2011 年 8 月 26 日)
TV: NHK 「イブニングニュース『日本人タイプの 2 型糖尿病野メカニズム発見』」(2011 年 8 月 16 日)

研究成果

tRNA 化学修飾をハイスループットに解析できる技術の開発

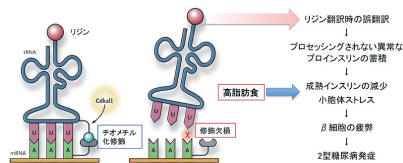
従来の質量分析法と全く異なる定量 PCR 法を応用した tRNA 化学修飾解析技術を開発した。従来の質量分析法と比較して、千倍以上感度が高く、また多検体をハイスループットに解析ができることを実証した。本技術を用いることにより、100 μ l の末梢血から tRNA 修飾を解析することが可能となった。



tRNA 化学修飾をハイスループットに解析できる技術の模式図。

アジア型 2 型糖尿病発症機構の解明と同疾患治療薬候補薬剤の同定

Cdkal1 の SNPs は、2 型糖尿病と相関があり、アジア人種はそのリスクアレル保有率が高い。Cdkal1 のリスクアレル保有者が 2 型糖尿病を発症する機構は不明であったが、本研究により分子機構を明らかにした。Cdkal1 は、リジンに対応する tRNA のチオメチル化修飾酵素であり、蛋白質の誤翻訳を防止していた。また、Cdkal1 の機能を標的としたスクリーニング系およびモデル動物を用いて、Cdkal1 リスクアレル保有者に有効な新規糖尿病治療薬の候補化合物を同定した。



Cdkal1 の機能欠損による 2 型糖尿病発症機構の模式図。

2030 年の応用展開

2 型糖尿病と診断された患者が外来で採血して、tRNA のチオメチル化修飾を解析する。解析に要する時間は 20 分足らずである。この解析にて tRNA 修飾の低下が判明した場

合、一般的な糖尿病治療薬以外に蛋白質翻訳を向上させる薬剤を処方するといった、2 型糖尿病の個別化医療が開始している。