

若齢期の拡張型心筋症の要因を解明
～アルギニンメチル化酵素 PRMT1 欠損が心臓での遺伝子転写に異常をもたらす～

研究成果のポイント

1. 心筋細胞におけるアルギニンメチル化^{注1)}酵素 PRMT1 の欠損が、若齢期の拡張型心筋症の原因となることが明らかになりました。
2. PRMT1 を欠損した心臓では遺伝子の「選択的スプライシング^{注2)}」に異常があることを見出し、心臓における新規の遺伝子転写産物の変化を発見しました。
3. 本研究で開発した PRMT1 遺伝子欠損マウスは、拡張型心筋症^{注3)}の発症メカニズムを理解するための有用なツールとなることが期待されます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA)の深水昭吉教授らの研究グループは、心筋細胞におけるアルギニンメチル化酵素PRMT1の欠損が、若齢期の拡張型心筋症の要因となることを明らかにしました。

アルギニンメチル化は多くのタンパク質に見られる翻訳後修飾のひとつであり、遺伝子発現など、転写をはじめとする広範な細胞反応に関与しています。アルギニンメチル化を担う酵素の一つであるPRMT1は全身の組織に存在していますが、心臓における役割は不明でした。

本研究グループは、心筋細胞においてPRMT1遺伝子を欠損したマウスを作製して解析したところ、このマウスが若齢期に心収縮力の著しい低下や、心拡大といった拡張型心筋症に似た表現型を示すことを見出しました。また、遺伝子発現パターンの網羅的な解析の結果、このマウスの心臓では遺伝子の選択的スプライシングに異常があることをつきとめ、これまで心臓では知られていなかった選択的スプライシングによる転写産物の変化を発見しました。

拡張型心筋症は、乳幼児など若年者ほど予後は悪い疾患として知られており、1歳未満での発症が多いといわれています (<http://www.jhf.or.jp/child/sinkinsyo.html>)。近年、選択的スプライシングの異常がヒトの拡張型心筋症に深く関与していることが報告されました。従って、本研究で開発したモデルマウスは、拡張型心筋症の発症メカニズムを探るための有用なツールになると期待されます。

本研究の成果は、2018年10月2日付「*iScience*」でオンライン先行公開されました。

* 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金(科研費):基盤研究(A)「アルギニンメチル化酵素と栄養補給路の機能的ネットワークの解明」(25252062:深水昭吉)、新学術領域研究(転写代謝システム)「転写環境の構築とアミノ酸代謝のクロストーク」(23116004:深水昭吉)、基盤研究(C)「一酵素・二活性(PRMT8)の生物学的意義の解明」(18K05429:金 俊達)-上原記念生命科学財団助成金(深水昭吉)によって実施されました。

研究の背景

タンパク質のアルギニンメチル化は翻訳後修飾の一つであり、生体内のタンパク質の機能を変換させ、広範な生命現象に関与しています。本研究グループは、PRMT1がこの反応を担う主要な酵素として、脳では神経細胞の分化に、血管では内皮細胞の機能を制御して血管形成に作用することを明らかにしてきました。

一方、心臓は、全身に血液を送り出すポンプとしての重要な役割を担い、その収縮力が著しく低下すると心不全と呼ばれる状態になり、重篤な場合には死に至る危険性があります。これまでに、ヒトの心不全患者や、心不全モデル動物の心臓において、タンパク質の翻訳後修飾の一つであるアルギニンメチル化を触媒する酵素・PRMT1の発現量が増加することが報告されていました。しかし、アルギニンメチル化を担う主要な酵素であるPRMT1の心臓における機能については、明らかになっていませんでした。

研究内容と成果

本研究では、心筋細胞特異的にPRMT1遺伝子を欠損したマウス(PRMT1-cKOマウス)を作製し、心機能の解析を行いました。このマウスは正常に生まれてきますが、生後60日以内(若齢期)に死亡することが解りました。PRMT1-cKOマウスの心臓の機能と形態について調べたところ、成長に伴って心収縮力が著しく低下し、心室の内腔が拡大するなど(図1)、拡張型心筋症と呼ばれる心疾患によく似た特徴を示すことが判明しました。また、この心臓における遺伝子発現パターンを網羅的に解析したところ、拡張型心筋症に関連する遺伝子の転写が変動していることが明らかになるとともに、多くの遺伝子の選択的スプライシングに異常がありました(図2)。さらに詳細な遺伝子発現パターンを解析した結果、これまで心臓において報告されていなかった新しい選択的スプライシングの変化を見出しました。

以上の結果は、アルギニンメチル化酵素PRMT1は心臓機能の維持に必須であることを示しており、PRMT1の欠損が拡張型心筋症の発症に寄与することを示唆しています。

今後の展開

近年、ヒトにおいても拡張型心筋症に選択的スプライシングの異常が関与することが報告されていますが、心臓における選択的スプライシングの制御機構の解明は発展途上です。本研究により開発したPRMT1-cKOは、この仕組みを解き明かすための有用なツールとなると考えられ、PRMT1がどのように選択的スプライシングを制御するのか、また、選択的スプライシングの異常が心臓にどのような影響を与えるのかを調べることで、拡張型心筋症の発症メカニズムの理解につながると考えられます。

参考図

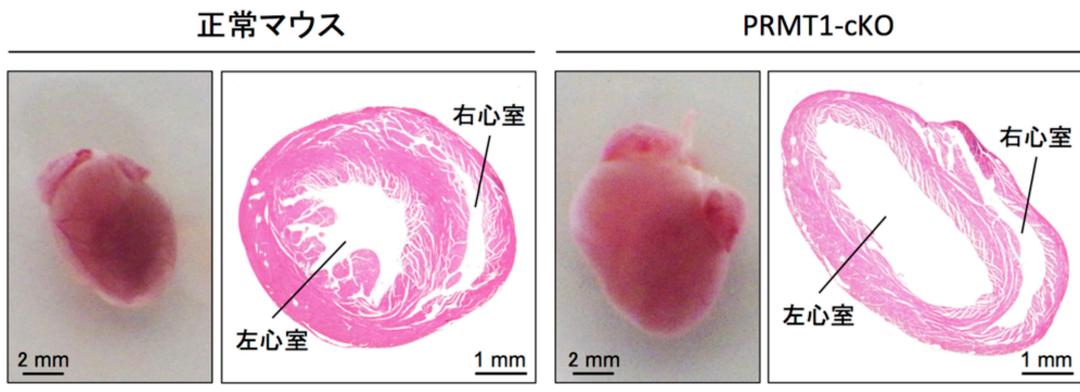


図1. PRMT1-cKO マウスの心臓の形態(42日齢)

各マウス左側の写真は心臓の外観を示しており、PRMT1-cKO マウスでは全体的に心臓が大きくなっている。各マウス右側の写真は心臓の断面図であり、ピンクに染まっている部位が主に心筋細胞で構成される心臓の壁(心室壁)である。PRMT1-cKO マウスでは左心室の内腔が顕著に広がっている。

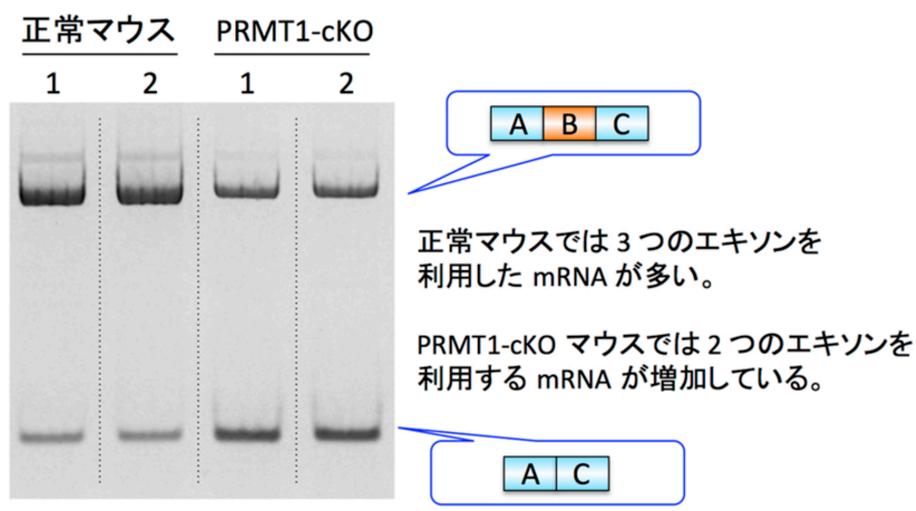


図2. 心臓における選択的スプライシング異常の例

各マウス心臓より抽出した RNA をもとに、PCR (Polymerase Chain Reaction) という技術を用い、遺伝子の mRNA の一部を増幅し、電気泳動を行って可視化した(各群2匹ずつ実施した。1, 2 はマウスの個体番号)。PCR の増幅産物は黒いバンドとして現れる。上に出ているバンドは3つのエクソンを利用した mRNA 由来、下に出ているバンドは2つのエクソンを利用した mRNA 由来の産物である。正常マウスでは上のバンドが多いのに対し、PRMT1-cKO マウスでは下のバンドが多く検出されており、この遺伝子の選択的スプライシングに異常があることがわかる。

用語解説

注1) アルギニンメチル化

DNA にコードされている遺伝情報は、メッセンジャーRNA (mRNA) へと転写され、その後タンパク質へと翻訳される。翻訳されたタンパク質はその後、様々な修飾を受け、性質や機能が変化することが知られており(翻訳後修飾)、その修飾の一つがアルギニンメチル化である。この反応はタンパク質アルギニンメチル化酵素(PRMT)によって触媒される。

注2) 選択的スプライシング

DNA にコードされている遺伝情報には、タンパク質を合成するのに必要な領域(エキソン)と、不要な領域(イントロン)がある。mRNA の生成過程において、イントロンは除去され、エキソンのみが繋がり成熟した mRNA が完成する。その際に、エキソンの利用にバリエーションが存在する場合があります、これを選択的スプライシングと呼ぶ。この機構により、一つの遺伝子から複数種類のタンパク質を生み出すことが可能となる。

注3) 拡張型心筋症

心臓の筋肉の収縮機能が低下し、心室内腔が拡張してしまう心疾患であり、多くの場合が進行性である。拡張型心筋症は慢性心不全の症状を呈し、予後不良の疾患である。遺伝的要因と後天的要因の両者が原因として考えられている。

参考文献

- 1) Blanc RS & Richard S, Mol. Cell 65: 8–24 (2017)
- 2) Refaat MM, et al., Heart Rhythm. 9: 390–396 (2012)
- 3) Hashimoto M, et al., J. Biol. Chem. 291: 2237–2245 (2016)
- 4) Ishimaru T, et al. J. Biochem. 161: 255–258 (2017)

掲載論文

- 【題名】 PRMT1 deficiency in mouse juvenile heart induces dilated cardiomyopathy and reveals cryptic alternative splicing products
(PRMT1 欠損は、若齢マウス心臓における拡張型心筋症を引き起こし、新しい選択的スプライシング産物を顕在化する)
- 【著者名】 Kazuya Murata, Weizhe Lu, Misuzu Hashimoto, Natsumi Ono, Masafumi Muratani, Kana Nishikata, Jun-Dal Kim, Shizufumi Ebihara, Junji Ishida, and Akiyoshi Fukamizu
- 【掲載誌】 *iScience* 8, 200–213 (2018) DOI: 10.1016/j.isci.2018.09.023

問い合わせ先

深水 昭吉(ふかみず あきよし)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター(TARA) 教授