

27J-am10

Alkbh8 ノックアウトマウスの表現型とエピトランスクリプトミクス解析

○趙 雨桐¹, 島ノ江 知樹¹, 大塩 郁幹¹, 北恵 郁緒里¹, 長谷 拓明¹, 神宮司 健太郎¹, 上田 裕子¹, 辻川 和丈¹ (¹阪大院薬)

【目的】大腸菌タンパク質である AlkB は DNA/RNA 脱メチル化酵素活性によりアルキル化ストレスに対する恒常性維持に機能している。当研究室でクローニングした AlkB のヒト相同体の一つである AlkB homolog 8 (ALKBH8) は、他の ALKBH ファミリータンパク質と同様に 2-oxoglutarate, Fe(II) oxygenase domain を持つとともに、ALKBH8 に特徴的な RNA recognition motif と methyltransferase domain を有している。ALKBH8 は細胞質に局在することから、RNA に対する特異的な修飾制御作用が推測された。そこで本研究では ALKBH8 の生理的機能解明を目指した。

【方法】相同組み換えにより *Alkbh8*^{-/-}マウスを作製し、産子数、体重及び病理組織学的解析などの表現型解析を行った。主要臓器から RNA を抽出後、nucleoside まで酵素分解を行い、超高速液体クロマトグラフィー・タンデム四重極質量分析計により、RNA 塩基修飾を定量的に解析した。

【結果及び考察】*Alkbh8*^{-/-}欠損マウスの交配による *ALKBH8*^{-/-}マウスの産子数はメンデル法則に従っていないことから、発生初期に胎生致死となっていると推測された。また生まれた *Alkbh8*^{-/-}マウスは野生型マウスと比べ、体重の顕著な低下や髄外造血、胎児期の脳形成異常などが認められた。*Alkbh8*^{-/-}マウスの臓器から抽出した small RNA (<200 nucleosides) 画分では野生型マウスと比べ、5-carboxymethyl uridine (cm5U) の著しい増加と 5-methoxycarbonylmethyluridine (mcm5U) の顕著な減少が明らかとなった。ALKBH8 によるこの RNA 修飾制御が selenocystein tRNA の形成に関わることが知られており、また膀胱がん細胞の *Alkbh8* ノックダウンにより selenoprotein である thioredoxin reductase 1 の発現低下が認められた。これらの結果より *Alkbh8*^{-/-}マウスの表現型において RNA 修飾が重要な役割を演じていることが示めされた。