

氏 名	福 家 浩 之
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 3312 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	転写反応と poly(A) 鎖が RNA 核外輸送に及ぼす効果の解析

論文調査委員 (主査) 教授 大野 陸 人 教授 岡 穆 宏 教授 七田 芳 則

論 文 内 容 の 要 旨

真核細胞は核膜によって核と細胞質が隔てられている。真核細胞の大部分の RNA は転写・プロセッシングを経た後、核膜孔複合体を介して核から細胞質へ移動する。その際、個々の RNA はそれぞれの種類に対応した特異的なタンパク質輸送因子と結合することが知られている。このことは、核内において RNA の種類が輸送因子によって識別されることを意味している。

核内における RNA 種の識別機構のうちでも、mRNA の識別機構は特に興味深い。なぜなら mRNA は、スプライシングに関与する U snRNA と複数の共通点を持ちながらも、U snRNA とは全く異なる輸送因子によって核外へ輸送されているからである。これまでに、mRNA と U snRNA の識別機構を明らかにする試みが行われ、「イントロンの存在」と「RNA の長さ」が mRNA を特徴付ける指標となることが示されている。

しかし、これらの特徴は、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の卵母細胞核へ試験管内で合成した RNA を微量注入する実験手法により明らかにされてきたものであり、mRNA と U snRNA の識別機構に対して転写反応が及ぼす効果を解析することはできなかった。本研究では、アフリカツメガエルの卵母細胞核へ遺伝子 DNA を微量注入して *in vivo* における転写産物の核外輸送を検定する実験系を構築し、核内での mRNA と U snRNA の識別過程における転写反応の重要性に検討を加えた。

その結果、mRNA と U snRNA の識別は、それぞれのプロモーターからの転写には強い影響を受けないことが明らかになった。加えて、転写反応と共役した実験系においても、転写産物の長さが RNA の識別の指標となっていることが確かめられた。さらに本研究の過程で、mRNA の 3' 末端に付加される poly(A) 鎖が、核外輸送過程における mRNA の識別の指標として機能することが見出された。この機能には適切な長さの poly(A) 鎖の存在自体が重要であり、切断や poly(A) 付加の反応自体は重要ではないことが示唆された。

以上の実験結果をふまえ、核外輸送の段階で起こる RNA の識別機構について総括的な議論を行った。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

核外輸送される主要な RNA には、リボソーム RNA (rRNA)、転移 RNA (tRNA)、ウリジンに富む核内低分子 RNA (U snRNA)、メッセンジャー RNA (mRNA) などが挙げられるが、これらの RNA はそれぞれの RNA 種に固有の輸送因子群によって核内で結合された後、細胞質へと輸送される。興味深い事に、核内でそれぞれの RNA に結合する因子群は、核外輸送を司るだけでなく、核外輸送後のそれぞれの RNA の運命(細胞質における RNA の輸送・局在化、翻訳、RNA の安定性、など)をも規定することが明らかになってきた。つまり、異なる種類の RNA は核内で既に核外輸送因子群によって識別されていて、その識別がこれら様々な RNA の運命全体に影響を与えるのである。申請者の属する形質発現学専攻では、特に mRNA に焦点を絞り、核内で mRNA が mRNA として識別される特徴 (mRNA の ID エlement) を解明し、さらにそれら

のIDエレメントを識別するトランス因子群を明らかにすることを目指してきた。

申請者は、現在までに明らかにされたIDエレメントが、試験管内で合成したRNAを微量注入するという、転写反応の影響を除外する実験手法に依っていることに疑問を呈し、プロモーター配列が転写されるRNAのIDに影響するのではないかという仮説を着想した。プロモーター配列は、RNAがどのタイプのRNAポリメラーゼによって転写されるかを規定し、さらに場合によっては、転写されたRNA上に結合するタンパク質因子をも規定する。そこで申請者は、mRNAとU snRNA遺伝子間で、プロモーター領域を交換したようなキメラ遺伝子を作成し、異なるプロモーターから転写されたRNAのIDが変化するかどうかを解析できる実験系を構築した。実験の結果、仮説に反して、異なるプロモーターからの転写反応は、RNAのIDに強い影響は及ぼさないことが明らかになった。仮説自体は否定された形になったが、これらの実験の過程で、mRNAの3'末端に付加されるpoly(A)の尾が、核外輸送過程におけるmRNAのIDエレメントとして機能することを申請者は明らかにすることができた。

以上のように、本論文により脊椎動物のRNA核外輸送におけるIDと転写反応の関連性、そしてpoly(A)の尾の重要性が明らかになり、この分野の発展に寄与したことは高く評価される。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。