

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	和泉 光人
論文題目	U snRNA の核外輸送複合体の形成に関する因子の解析		
(論文内容の要旨)			
<p>真核細胞において、核内で転写された多くの RNA は核から細胞質へと輸送される。このとき、mRNA、rRNA、tRNA など RNA の種類によって異なる組み合わせの輸送因子群が RNA 上にリクルートされ、RNA 種ごとに異なる核外輸送複合体を形成することが明らかとなっている。輸送因子群は単に RNA を細胞質へと運び出すだけではなく、細胞質へ輸送された後の RNA の機能にも関与している。つまり、RNA が適切に機能するためには、RNA 種ごとに適切な核外輸送複合体を形成することが重要となる。mRNA 前駆体のスプライシングに働く U snRNA も成熟化のために細胞質へと輸送され、成熟化の後に再び核へと輸送される。U snRNA においても U snRNA 特異的な核外輸送複合体を形成する必要がある、例えば mRNA 特異的な輸送因子群によって運ばれた U snRNA は核内への再輸送が行われなくなることが知られている。</p> <p>以前に申請者の研究室において、U snRNA 核外輸送複合体の構成因子の一つである PHAX と RNA の結合を促進する活性が HeLa 細胞核抽出液 (HNE) 中に存在することが発見された。さらに、この活性が HNE から生化学的に精製された結果、活性の候補因子として p54nrb と呼ばれる核内 RNA 結合タンパク質が同定された。しかし、このタンパク質が実際に同活性を担っているかについて詳細な解析は行われていなかった。そこで、本研究では p54nrb が U snRNA 核外輸送複合体の形成に関与するかどうかを明らかにすることとした。</p> <p>その結果、確かに p54nrb は PHAX と RNA の結合を増強したが、HNE 中の活性に比べてはるかに低いものであった。そのため、p54nrb 以外の別の因子もこの活性に関与することが示唆された。これまでに、p54nrb は PSF と呼ばれる RNA 結合タンパク質と二量体を形成し、核内の様々な機能に関与していることが報告されている。そのため、p54nrb と共に PSF が同活性に関与していることが考えられた。実際に、p54nrb と PSF の両者を同時に用いて解析したところ PHAX と RNA の結合が強く促進されることが明らかとなった。また、p54nrb と PSF は PHAX を含む U snRNA 核外輸送複合体の構成因子と結合し、U snRNA 核外輸送複合体の形成を促進し、その結果として U snRNA の核外輸送を促進することが明らかとなった。</p> <p>以上により、p54nrb と PSF は核内において U snRNA 核外輸送複合体の形成に働き、U snRNA が正しい経路で輸送され、細胞質で機能することを保証していると考えられる。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

U snRNA は主要なスプライシング因子である U snRNP の RNA 成分である。U snRNA は RNA ポリメラーゼ II 型で転写されるため、その 5' 末端には m7G 型のキャップ構造が形成され、そこにはキャップ構造結合タンパク質複合体 (cap-binding complex, CBC) が結合する。次に、PHAX (phosphorylated adaptor for RNA export) というアダプタータンパク質がキャップに結合した CBC とキャップ近傍の RNA に結合することにより RNA 上に呼び込まれ、その PHAX が今度は NES (nuclear export signal, 核外輸送シグナル) の輸送因子 CRM1/RanGTP を呼び込み、U snRNA 核外輸送複合体が完成し、この複合体が核膜孔を通過する。このように、U snRNA の核外輸送のシナリオの基本はすでに解明されているが、様々なシグナルに対応して、U snRNA の核外輸送を促進したり阻害したりするような生物学的制御を司るような U snRNA 核外輸送の制御因子はこれまでに同定されていない。

申請者の研究室では「RNA の長さ」を測る因子の探索過程で偶然、U snRNA 輸送因子 PHAX が RNA に結合することを促進する活性を HeLa 細胞核抽出液中に発見していた。申請者はこの活性を追跡し、p54nrb と PSF という 2 つの RNA 結合性タンパク質のヘテロ 2 量体にたどり着いた。様々な in vitro と in vivo の実験の結果、申請者はこの因子が U snRNA 核外輸送複合体の形成を促進することによって、U snRNA 核外輸送を促進するアクセサリ因子であることを示した。申請者自身は、U snRNA 核外輸送の生物学的制御の解明に手を付けていないものの、この結果は、U snRNA 核外輸送の生物学的制御の解明の端緒を開いたという点で大きな価値がある。

以上のように、申請者は U snRNA 核外輸送を促進するアクセサリ因子を明らかにし、U snRNA 核外輸送の生物学的制御の解明の端緒を開いた。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た。また、平成 26 年 1 月 15 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行い、その結果合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降