

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理学 )	氏名	川本 崇仁
論文題目	U snRNA の成熟と分解の分子機構の研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>真核生物中に複数種存在するU snRNP の適切な機能は、mRNA前駆体のスプライシング反応に必須である。したがって、U snRNPの成熟過程、および品質管理機構についての正しい知識は、真核生物の遺伝子発現機構のより深い理解に繋がるだろう。本研究は、ヒトU snRNP成熟過程の一つである「U snRNA前駆体の3' 末端の成熟」を行う因子 (以下、Trimmer) の同定を当初の目的とした。その手始めとして3' 末端の成熟の試験管内反応系を構築し、その反応が、唯一のTrimmer の報告例であるTOE1 に依存したものかを評価した。その結果、活性の一部はTOE1に依存しておらず、少なくとも試験管内でTrimmer として機能できる因子がTOE1 以外にも存在することが示唆された。そこで、この試験管内の活性を司るタンパク質を生化学的手法により精製した。その結果、Trimmer の候補タンパク質として、ISG20 および、EXO10 を含むRNA exosome複合体を獲得した。しかしながら、各因子のノックダウン条件下のヒト培養細胞において、U1 snRNAの3' 末端形成への影響は認められず、これらの候補因子をTrimmerと結論する結果は得られなかった。しかしながら、さらなる研究によって、U snRNAと、通常分解されると考えられるU1 variant の各新生鎖が、候補因子のノックダウンにより顕著に蓄積することが明らかになった。これらの結果は、ISG20やEXO10、およびEXO10を含むRNA exosome複合体が、3' 末端の成熟ではなく、異常なU snRNAが生成してしまったときにそれらを分解して、RNAの品質管理を行う因子であることを示唆した。本研究では当初の目的は達成できなかったが、U snRNAの生合成に関わると考えられる新規因子の同定に成功した。</p>			

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、ヒトU snRNP成熟過程の一つである「U snRNA前駆体の3'末端の成熟」を行う因子(以下、Trimmer)の同定を当初の目的とした。生化学的手法によりTrimmer候補を2つ同定することに成功した。それらは、ISG20およびRNA exosome複合体であった。しかしながら、これらの候補因子の徹底的なノックダウンにも関わらず、内在性のヒトU1 snRNAの3'末端形成に異常は見られなかった。このことは、これらの候補因子はTrimmerではないことを意味した。しかしながら、さらなる研究によって、これらの因子は、生合成の異常などで機能を持たなくなったU snRNAおよびその関連因子の分解を行う、RNAの品質管理因子であることが示唆された。興味深いことに、これらの因子はどんなRNAでも分解するわけではなく、U snRNAにほぼ特異的であることも明らかになった。

本論文は、当初の目的は達成できなかったものの、ほとんど知見のなかった、生合成中のU snRNAの品質管理に関わると考えられる新規因子の同定に成功したことから、科学的に価値のあるものとして認められた。

以上の事から、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られた。また、令和3年1月13日、論文内容とそれに関連した事項について試問が行われ、その結果、合格と認められた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降