

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	ふじいこうたろう 藤井耕太郎
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 年 月 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) 出芽酵母における機能不全リボソームの分解機構	
論 文 調 査 委 員	(主査) 大野睦人 教授 阿形清和 教授 森 和俊 教授

理 学 研 究 科

(続紙 1)

京都大学	博士（理学）	氏名	藤井耕太郎
論文題目	出芽酵母における機能不全リボソームの分解機構		
(論文内容の要旨) 真核生物には様々な RNA 品質管理機構が存在し、それによって異常 RNA を除去することで正常なタンパク質合成を保証している。様々な RNA の中でリボソームを構成する rRNA の品質管理機構は 2006 年に Moore らによって発見された。Moore らは rRNA の活性中心塩基に一塩基置換の変異を導入することで rRNA の機能が喪失すること、そのような機能不全 rRNA はリボソーム粒子に取り込まれた後に選択的に分解されることを報告した。この機構を彼らは NRD: nonfunctional rRNA decay と名付けた。しかしながら、機能不全リボソームの認識機構および分解機構は未解明であった。 申請者らも Moore らと独立に NRD を発見しており、特に 25S NRD の分子機構を解明することを本研究の目的とした。25S NRD に関与する因子を同定するために出芽酵母ノックアウトライブラリー (YK0) および必須遺伝子 tet-off ライブラリー (yTHC) のスクリーニングを行った。その結果、Mms1-Rtt101 E3 ユビキチンリガーゼ複合体が 25S NRD に必要であり、この複合体により機能不全リボソームが分解に先立ってユビキチン化されることが明らかとなった。また、ユビキチン化タンパク質を分解するプロテアソームおよびユビキチン化タンパク質をプロテアソームへとリクルートする Cdc48 複合体が 25S NRD に必要であることがわかった。 以上のことより、機能不全リボソームはまず、正常リボソームと区別された後、ユビキチン化され、次にタンパク質成分がプロテアソームにより分解された後に、RNA 成分が分解されるというシナリオが浮かび上がってきた。これにより、25S NRD における機能不全リボソームの分解機構の一端が明らかになった。			

(論文審査の結果の要旨)

リボソームは 4 種類の RNA と約 80 種類のタンパク質からなる複雑な RNP である。構成要素が多いということは異常な複合体が産生されてしまう確率が高くなるということであり、リボソームの品質を合成段階で管理する機構が存在することは分かっていた。しかし、この合成段階での品質管理の監視を逃れて異常リボソームが産生してしまうこともあるだろう。実際に一塩基置換によって機能を失った 18S rRNA および 25S rRNA は完成品リボソーム粒子にまでアッセンブルされてしまう。このような異常リボソームに含まれる異常 rRNA は NRD と呼ばれる機構により分解されることは分かっていた。世界的に見て、Moore らのグループにより 18S NRD が精力的に研究されているのに対して、申請者らのグループは、25S NRD を主として研究してきた。本研究の目的は、25S NRD に関与する因子を遺伝学的スクリーニングによって同定し、25S NRD の分子機構を明らかにすることであった。

特に興味深い点は異常リボソームの解体機構である。リボソームは生体内で最も安定な RNA タンパク質複合体 (RNP) であり、このように安定なリボソームを細胞はどのように解体しているのか。別の RNP の解体機構として現在までにいくつかの報告があり、いずれもタンパク質を RNA ヘリカーゼによって剥がすことが RNA の分解に必要であることが報告されていた。しかし、極端に安定なリボソームの場合、RNA ヘリカーゼの活性だけではタンパク質を剥がすことは困難であると予想された。

25S NRD に関与する因子をスクリーニングした結果、Cdc34-Rtt101-Mms1 ユビキチンリガーゼ複合体、AAA ATPase である Cdc48-Ufd1-Npl4 複合体およびプロテアソームという 3 種類の複合体が 25S NRD に関与していることを申請者は明らかにした。さらにユビキチンリガーゼである Mms1、Rtt101 に依存して機能不全リボソームが選択的にユビキチン化されることも申請者は明らかにした。一方プロテアソーム活性を阻害した際に蓄積する分解中間体の RNA 成分は全く欠けていないことから、ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質成分の分解が RNA 成分の分解に先立って起こっていることが分かった。以上のことから RNP の分解には RNA ヘリカーゼではなく、ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解が必要な場合があることを明らかにした。

以上のように、申請者は 25S NRD の分子機構の一端をはじめて明らかにした。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る。また、平成 23 年 1 月 21 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。