

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	すずきたつや 鈴木達也
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) U snRNA の核外輸送複合体形成過程におけるカハール体の役割	
論 文 調 査 委 員	(主査) 大野睦人 教授 青山卓史 教授 森 和俊 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博士（理学）	氏名	鈴木達也
論文題目	U snRNA の核外輸送複合体形成過程におけるカハール体の役割		
（論文内容の要旨） U snRNA は、真核細胞の生存に必要不可欠なスプライシング反応を司る、スプライソソームの主要因子である。U snRNA は、遺伝子から転写され機能性 U snRNA に成熟するまでに、まず特異的なタンパク質輸送因子群と結合して輸送複合体を形成してから核外へ輸送される。次いで、細胞質内で一群の成熟過程を経る。その後、U snRNA は再び核内へ輸送されてからカハール体と呼ばれる核内構造体において最終的な塩基修飾を受け、特異的タンパク質と会合する。このように複雑な U snRNA の成熟過程の中でも、核外輸送過程は興味深い研究対象である。なぜならば、U snRNA が本来とは異なる輸送因子によって核外へ輸送されると U snRNA の成熟化が阻害されるという例があり、核外輸送過程は U snRNA の核外輸送後の運命をも左右するからである。 上述のようにカハール体は、U snRNA が核内に再輸送された後の成熟過程において、重要な役割を果たしていることは良く知られていた。しかし、U snRNA が核外輸送される前にもカハール体は何らかの役割をしていることを推測させる報告がいくつかなされていた。そこで本研究では、U snRNA の核外輸送過程におけるカハール体の役割を明らかにすることを目的として、U snRNA 核外輸送複合体の形成過程と U snRNA の詳細な局在との関連性を、アフリカツメガエル卵母細胞への顕微注入系を用いて解析した。 その結果、U snRNA は核外輸送前にカハール体を經由することを発見した。さらに U snRNA 輸送因子 PHAX の機能を阻害すると U snRNA はカハール体に蓄積したことから、U snRNA に PHAX が適正に結合していない場合は、RNA がカハール体から核質に脱出できないことが示唆された。つまり、カハール体は正常な U snRNA の輸送複合体が形成されているかどうかのチェックを行っていると考えられる。 カハール体は、U snRNA のみならず、snoRNA やヒストン mRNA といった細胞増殖に必須な RNA の成熟化促進の場であることが近年明らかになってきている。そこで U snRNA の核外輸送因子として知られている PHAX のそれらの過程における役割について最後に考察を行った。			

(論文審査の結果の要旨)

カハール体は、核内に再輸送された後の U snRNP の成熟化に重要な役割を果たしている。ところが興味深いことに、いくつかの研究グループからの報告から、カハール体が U snRNA の核外輸送前にも U snRNA の成熟に何らかの役割を持っていることが示唆されていた。しかし、その詳細は全く不明のままであった。

本研究では、U snRNA の核外輸送前におけるカハール体の役割を明らかにすることを目的とした。まず、申請者は核外輸送される前に U snRNA 前駆体がカハール体を經由するのかどうかをアフリカツメガエル卵母細胞への顕微注入系を用いて検証した。そのために、定性的・定量的な RNA の局在解析が行える実験系を構築した。実験の結果、U snRNA は核外輸送前にカハール体を經由することを申請者は明らかにした。次いで申請者は、U snRNA 前駆体の核外輸送複合体の形成過程と U snRNA 前駆体の局在との関連性を、様々な輸送因子に対する特異的阻害剤を用いて解析した。その結果、U snRNA 輸送因子 PHAX の機能を阻害すると U snRNA はカハール体に蓄積したことから、U snRNA に PHAX が適正に結合していない場合は、RNA がカハール体から核質に脱出できないことが示唆された。つまり、カハール体は正常な U snRNA の輸送複合体が形成されているかどうかをチェックする品質管理を行っていると考えられた。

以上のように申請者は、U snRNA の核外輸送複合体形成過程におけるカハール体の新規な役割を明らかにした。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。