

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	樫田 俊一
論文題目	三次元分子設計による蛋白質応答型 RNA 及び細胞運命制御システムの構築		
(論文内容の要旨)			
ヒト細胞内の遺伝子発現ネットワークを構成する回路を、自在につなぎ換えるための新しい手法を開発した。具体的には、まずshRNAとRNP相互作用モチーフを利用したタンパク質・タンパク質シグナル変換システム(shRNAスイッチ)を構築した。ついで、shRNAを切断するRNaseであるDicerのshRNAへの結合様式及びRNPモチーフの結晶構造に基づく三次元(3D)分子デザイン法を用いて、shRNAスイッチの3D分子モデルを構築し、それに基づき実際に機能をもつものを合成することに成功した。そのことにより、立体障害を利用してshRNAスイッチの制御を行い、細胞内でのRNAスイッチの機能の発現、およびその効率の良し悪しを予測可能とする分子構築の手法を確立した。 また、合成した上記shRNAを用いて、遺伝子発現制御によるヒト細胞内シグナル伝達制御をおこない、そのことを通じて細胞運命制御が可能であることを示した。すなわち、このshRNAスイッチの標的遺伝子をアポトーシス制御遺伝子に改変して、細胞内のアポトーシスシグナル伝達経路に接続することにより、特定タンパク質の発現に応答した細胞死制御が可能であることを示した。また、既存のmRNAスイッチと上記shRNAスイッチを組み合わせ、一種類のタンパク質の入力に応答して、2種類の異なるmRNAからの翻訳を同時かつ独立にON/OFF制御できることを示した。			

(論文審査の結果の要旨)

本研究で開発された特定のタンパク質に応答して作動するshRNAスイッチシステムは、既存のshRNAのループ部位の塩基配列を改変することにより、さまざまな信号伝達経路の制御に応用可能である。これは、現在、生物学・医療研究には不可欠と言っても過言ではないRNAiによる遺伝子発現制御の手法全般に応用が可能な、価値ある新技術の開発となっている。

また、本研究では、遺伝子発現スイッチの作動原理を、立体構造をもとに予測し、さらに3D分子デザイン法を用いてその効率を最適化することができた。このことは、今後、シンセティックバイオロジー分野において、他の多数のスイッチについても適用可能であり、立体構造を基にした遺伝子回路設計という新たな分子設計の手法を提供したとの意義がある。

応用例として、実際にヒト細胞の信号伝達経路の制御に成功し、さらには、そのことを通じて細胞の運命を決定できる事を示した。この点についても、将来の医療の一手法になりうる先駆的研究と評価をすることができる。

よって本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認める。平成24年8月1日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日