

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	マクロースキー亜紗子
論文題目	hnRNP C 四量体は RNA の長さを測り、核外輸送前に RNA polymerase II 転写産物を仕分けする。		
(論文内容の要旨) 真核細胞において、核内で転写された RNA の多くは細胞質へ輸送される。そして、その輸送を行う因子のセットは RNA の種類によって異なることが知られている。スプライシング反応に関与する U snRNA と mRNA はいずれも RNA polymerase II (Pol II) により転写されるため、5' 末端に m⁷G キャップ構造が付加され、その構造を認識して Cap 結合複合体 (Cap binding complex, CBC) が結合する。両者はこのような共通点を持つにもかかわらず、CBC 以外は異なる因子のセットにより細胞質へ輸送される。U snRNA の場合は、CBC に PHAX (Phosphorylated adaptor for RNA export) が結合し、そこに CRM1 が結合することにより細胞質へ輸送される。mRNA の場合、PHAX ではなく Aly などの RNA 結合タンパク質が CBC に結合し、CRM1 ではなく TAP/NXF1 により核外へ輸送される。 申請者の所属研究室では、このような CBC に結合する因子の選択を制御する特徴の一つが RNA の「長さ」であることを明らかにしていたが、申請者はその RNA の長さを測る責任因子として hnRNP C (heterogenous nuclear ribonucleoprotein C) の 4 量体を同定した。すなわち、Pol II 転写産物が 200~300 塩基より長い場合、hnRNP C がこの RNA に結合し、PHAX のリクルートを阻害する。その後 mRNA 輸送因子がリクルートされる結果、この RNA は mRNA の経路で核外へ輸送される。RNA が 200~300 塩基より短い場合、hnRNP C が安定に結合できないため U snRNA 輸送因子である PHAX が呼び込まれ、この RNA は U snRNA として核外へ輸送されるのである。 本研究により、通常は RNA の配列や構造により決まる RNA の認識の特異性が、RNA の長さによっても決まるという分子機構が明らかにされた。また同時に、RNA の「長さ」の持つ生物学的な重要性が示された。			

(論文審査の結果の要旨)

通常、RNA の特異的な認識はその特異的な塩基配列や構造を介し行われる。しかし、申請者らは、核において“RNA の長さ”が認識される分子機構を発見した。RNA ポリメラーゼ II は mRNA を合成するが、ほかにも U snRNA など短い RNA も合成する。しかし、転写開始の直後にはその転写産物が将来 mRNA になるのか U snRNA になるのかはわからない。転写がさらに進み新生 RNA の長さが 200～300 塩基長より長くなると、hnRNP C という核内 RNA 結合タンパク質のヘテロ四量体が安定に結合できるようになることで、U snRNA の輸送タンパク質の結合が阻害されその転写産物は mRNA 前駆体であると認定される。逆に、RNA の長さが 200～300 塩基長より短いまま転写が終了した場合、hnRNP C ヘテロ四量体が安定に結合できずその転写産物は U snRNA 前駆体であると認定される。このように、hnRNP C ヘテロ四量体が“分子のものさし”となって RNA の長さを測り、RNA をその長さに応じて仕分けしていた。

本研究の意義は特に以下のような点にある。まずひとつめは、hnRNP C タンパク質の機能を明らかにした点である。hnRNP C タンパク質、あるいは C に限らず hnRNP タンパク質一般は、核の中に存在する非常に量の多い RNA 結合タンパク質であるが、何十年も前に発見されていたにもかかわらず、RNA 転写産物に単にべたべたと結合するタンパク質に過ぎないものと考えられていた。本研究によりこれに明確な機能を付与できた功績は大きい。このような発見に繋がった一つの理由は、申請者の取ったアプローチが、先入観を排した独創的なものであったことが大きいと考えられる。

本研究のもうひとつの意義は、RNA の長さという概念の生物学的重要性に脚光を当てたということであろう。通常、RNA の特異的な認識はその特異的な塩基配列や構造を介し行われる。しかし、申請者らは、核において RNA の長さが認識される分子機構を発見した。これにより、新しいパラダイムを確立したといえる。

以上のように、申請者は RNA polymerase II 転写産物の仕分けの分子機構を明らかにした。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 25 年 1 月 16 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。