

# 論文審査の結果の要旨

氏名 宇田川 剛

本論文は、**leaderless mRNA** の翻訳開始機構の解析について述べられている。リボソームによるタンパク質の合成（翻訳）は生命における最も古い基盤のシステムである。また、そのメカニズムに関する研究は 1950 年代から行われている生命科学における最も古典的なテーマのひとつである。特に、翻訳開始は翻訳過程において最も複雑なステップであり、これまで精力的に研究が行われてきた。しかしながら、論文提出者が本論文で題材に扱った **leaderless mRNA** は、従来の翻訳開始のモデルでは説明がつかない存在であった。論文提出者は本論文において、**leaderless mRNA** の翻訳開始機構について、大腸菌の翻訳に必須な因子のみからなる生体外タンパク質合成系である **PURE** システムを用いて解析を行った。**PURE** システムは再構成系であるため、系内の反応を明確に把握することが可能である。さらに、論文提出者は **PURE** システムを改変することで、翻訳開始から伸長までの反応を一連して追跡することができる **single-round** の翻訳系を構築して、**leaderless mRNA** の開始複合体について翻訳レベルでの詳細な解析を行った。**leaderless mRNA** の翻訳開始経路については、これまでに二つのモデルが提唱されていた。一つめは通常の **mRNA** と同じく **30S** サブユニットによって開始されるというモデルだが、**leaderless mRNA** の **30S** 開始複合体形成は開始因子 **IF3** とリボソームタンパク質 **S1** の協調作用によって阻害されることから、この経路にはこの両者またはいずれかが関与しないはずであると考えられていた。もう一つは **leaderless mRNA** の翻訳は **70S** リボソームによって直接開始されるというモデルである。たしかに **leaderless mRNA** は **70S** リボソームに対して高い結合能をもつことが示されており、本論文でも同様の結果が得られている。しかし、翻訳開始において、サブユニットの解離は必須なステップであると考えられており、**70S** リボソームと **leaderless mRNA** の複合体は非特異的なものではないかとも考えられていた。このように、現段階では **leaderless mRNA** の翻訳開始機構はいまだ

明確ではなかった。論文提出者は、第 2 章において、leaderless mRNA の開始複合体について解析を行っており、leaderless mRNA と 70S リボソームの複合体が、実際に翻訳を行うことができる活性化複合体であることを証明している。さらに、leaderless mRNA の翻訳は、30S サブユニットよりも 70S リボソームによって効率よく開始されることを明らかにした。第 3 章では、leaderless mRNA の翻訳における開始因子の影響を検討している。特に、IF3 は leaderless mRNA の翻訳開始機構を理解する上で鍵となる因子であり、その影響を詳細に検討している。その結果、論文提出者は、leaderless mRNA の 30S サブユニットによる開始経路を否定するに十分な結果を得ている。第 4 章では、これらの結果をもとに、leaderless mRNA の翻訳開始経路について総合的な考察が行われている。論文提出者は、本論文において、leaderless mRNA の翻訳が、サブユニットの解離を経ず、70S リボソームによって直接開始されることを明らかにした。この結果は、これまで固定的であると考えられてきた翻訳開始経路が、実際には、柔軟なメカニズムで進行されていることを示しており、翻訳開始機構の理解に新たな知見をもたらしたと判断される。また、第 4 章では、leaderless mRNA に由来についても考察が行われおり、leaderless mRNA が進化的にも興味深い存在であることが記されている。以上のような本論文の内容は、この分野における顕著な進展をもたらしたと判断される。

なお、本論文は上田 卓也氏、清水 義宏氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。