

論文審査の結果の要旨

氏名 森田 斉 弘

本論文は2章からなる。第1章は、哺乳動物細胞におけるmRNAポリ(A)分解酵素複合体であるCCR4-NOT複合体の機能解析について述べられている。既存のCCR4-NOT複合体に関する研究は、出芽酵母やショウジョウバエを用いた解析が中心であり、高等生物における機能はほとんど明らかとなっていなかった。出芽酵母において、CCR4-NOT複合体は、ポリ(A)分解活性を持つ1つの触媒サブユニットと、9つの補助サブユニットから構成されている。ヒトゲノム解析が進んだことにより、ヒトにおいても出芽酵母CCR4-NOT複合体のオーソログが存在しており、10のサブユニット(CNOT1~CNOT10)すべてが酵母から高度に保存されていることが知られていた。しかしながら、構成因子間の相互作用や、ポリ(A)分解活性などの解析は行われていなかった。論文提出者は、質量分析機を用いた実験により、HEK293T細胞よりヒトCCR4-NOT複合体を精製することに成功し、構成因子間の相互作用を確認した。さらに、HEK293T細胞から精製した複合体がポリ(A)分解活性を有することを明らかにした。論文提出者は、マウスNIH3T3細胞において、CCR4-NOT複合体のポリ(A)分解活性中心であるCNOT6、および、そのホモログであるCNOT6Lを、RNAiにより遺伝子ノックダウンした。その結果、CNOT6Lが、NIH3T3細胞の増殖に必須であることを明らかにした。更に、野生型、活性変異型のCNOT6Lをノックダウン細胞に戻すことにより、CNOT6Lのポリ(A)分解活性が、細胞増殖に重要であることを明らかにした。

第2章は、CCR4-NOT複合体の構成因子であるCNOT3がエネルギー恒常性の維持に関与していることについて述べられており、遺伝子欠損マウスを用いた機能解析について主に述べられている。既存の研究によって、高等生物におけるCCR4-NOT複合体の構成因子の生理機能は徐々に明らかとなっており、現在までに、CNOT6Lが細胞増殖に、CNOT7がマウスの精子形成において重要であることが明らかとなっている。CNOT3はポリ(A)分解活性に重要であることは知られているが、触媒ドメインなどは保持しておらず、遺伝子欠損マウスも作製されていなかった。論文提出者は、CNOT3がマウス脂肪組織において絶食により発現が上昇していることを見

出し、CNOT3遺伝子欠損マウスの作製を進めた。CNOT3遺伝子欠損マウスのホモ型は、初期発生の異常により、胎生致死となることが明らかとなった。また、ヘテロ型(CNOT3+/-)マウスは、体が小さく痩せており、特に脂肪組織が縮小していることを明らかにした。脂肪組織は、個体における余剰なエネルギーを蓄えておく器官であることから、論文提出者はエネルギーバランスに注目して解析を進めた。エネルギーバランスに着目することは、適正な判断であると考えられる。個体においてエネルギーバランスとは、摂食によるエネルギー摂取と、基礎代謝・運動・体温調節によるエネルギー消費によって構成されている。エネルギー摂取が消費を上回った際には、余剰なエネルギーは脂肪として蓄積される。CNOT3+/-マウスは、脂肪組織が縮小していることから、エネルギー摂取と消費について解析を進めた。その結果、CNOT3+/-マウスは、野生型に比べ、摂餌量・運動量・体温調節による発熱量には差がなく、基礎代謝量が亢進していることを確認した。よって、CNOT3遺伝子ヘテロ型欠損マウスは、基礎代謝の亢進により痩せの表現型を示しており、CNOT3の発現量がエネルギーバランスの制御に重要であることが明らかとなった。mRNAポリ(A)分解酵素といった生物にとって基本的な因子が、ポリ(A)分解を介したmRNAの代謝制御により、エネルギー恒常性の維持ために機能しているということは、大変興味深く、新しい知見である。さらに、エネルギー恒常性は、現代病であるメタボリックシンドロームとも密接に関与しており、本研究を契機に、今後、メタボリックシンドロームにおける、mRNAのポリ(A)分解や翻訳調節の重要性が明らかにされ、メタボリックシンドロームの病態をより深く理解するための手助けとなる可能性があると考えられる。よって、ここで得られた知見は、大変新しくかつ意義のあるものである。

なお、本論文第1章は、鈴木 亨 博士・中村 能久 博士・横山 一剛 博士・宮坂 隆 博士・山本 雅 博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究の計画及び実験の遂行を行ったもので、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(理学)の学位を授与できると認める。