

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 藤村 健

遺伝子発現の最終段階に位置する翻訳の過程においては、きわめて柔軟かつ迅速な制御が可能となっており、環境応答、細胞分化といった高次生命機能発現の基盤になると考えられる。この制御機構には、mRNA 及び RNA 結合タンパク質の複合体(mRNP complex)より構成される顆粒状構造体(RNA 顆粒)が深く関わりとされる。中でもストレス時の RNA 代謝を制御する Stress Granule (SG)、また mRNA の分解や翻訳抑制、さらには RNAi にも関わりとされる Processing Body(P-body)は、広範な生物種そして細胞種において保存されている。本論文はこの両者について細胞生物学的な視点から解析をおこない、新しい知見をもたらしたものである。

まず、代表的な SG マーカータンパク質である TIA-1(T-cell Internal Antigen 1)というタンパク質について yeast two-hybrid 法により結合因子を探査し、それらの局在を検討することで CUG-BP1 及び PCBP2 という二つの新規の SG 構成因子を同定した。次いでこれらをプローブとして活用して SG の形成過程を可視化解析し、SG 形成が微小管依存的な過程と非依存的な過程の二段階からなることを見出した。第一段階においては細胞ストレスによる翻訳開始因子 eIF2 α のリン酸化とともに複数の SG 構成因子が微小管非依存的に局所的に集積し、それら因子間の相互作用の増大により SG の前駆体となる凝集体がつくられる。第二段階においては微小管がこの凝集体同士の融合、並びに新たな mRNP complex の集積を介することで、ストレス下で mRNA の運命を決定する装置としての SG が完成される。

さらに上記の新規 SG 構成因子のひとつである PCBP2 について検討する過程で、このタンパク質が P-body にも局在することが見出された。PCBP2 はストレス下においては SG と P-body を行き来しており、ストレス応答に伴う mRNP complex のリモデリングに関わりと考えられる。また詳細な顕微鏡観察から、平常の生理条件下では PCBP2 は一部の P-body のみに局在することがわかり、さらにノックダウン実験の結果などから P-body 形成の後半段階でリクルートされることが示唆された。以上から、個々の P-body が均一な構成成分/機能をもつとしてきたこれまでの見方に反し、P-body は PCBP2 を含むものとそうでないものに区別することができることが示された。このような PCBP2 の選択的な P-body への局在は、P-body 形成の初期段階で生じた不均一性を反映しているものと考えられる。

RNA 顆粒は転写後の遺伝子発現、また場合によっては細胞内シグナル伝達の制御を通じて細胞機能を調節するとされる重要な構造体である。本論文は、最も普遍的な RNA 顆粒である () SG について新規構成因子の同定に加え、生成メカニズムの一端を明らかにし、また () P-body についてはその構成成分上の、ひいては機能上の多様性という新たな可能性を提議した。したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。