

論文審査の結果の要旨

氏名 山中 総一郎

遺伝子発現に関する知見は分子生物学の根幹をなすものの一つである。遺伝子発現の結果産生されたタンパク質は、生体内において必要不可欠の多種多様な役割を担っている。個々のタンパク質の量はそれが関与する生命現象と密接に関係し、厳密な制御を受けている。タンパク質が合成される速度は mRNA の量に依存し、mRNA の量はそれが転写される割合と分解される割合によって規定される。よって、mRNA の安定性は遺伝子発現制御において非常に重要なパラメーターの一つであり、生命現象におけるその制御の重要性は広く認識されている。

学位申請者が本研究で用いた分裂酵母は、減数分裂を研究するのに有用なモデル生物の一つで、減数分裂期にのみ必要とされる多くの因子は発現時期が精密にコントロールされている。その発現制御は転写因子の働きによって説明される場合が少くない。しかし近年、分裂酵母において、減数分裂期に発現する種々の遺伝子の mRNA が栄養増殖期に核内で選択的に排除されていることが発見された。Mmi1 はこの減数分裂特異的 mRNA の除去機構に必須な因子として単離された RNA 結合タンパク質である。Mmi1 によって排除される mRNA 群は DSR (Determinant of Selective Removal) という配列を有しており、Mmi1 は DSR 配列に対して高い親和性を持つ。Mmi1 を欠失した株は野生株に比べて著しい生育阻害が観察され、mim1 の温度感受性株(mim1-ts)を高温におくと、栄養増殖期でも DSR-mRNA が異所的に発現することが示されていた。

学位申請者は本研究において、Mmi1 がいかに標的の RNA を排除に導いているかに関する解析を行った。解析の結果、エキソソームと呼ばれる、種間で保存されたりボヌクレアーゼ複合体が DSR-mRNA 分解に関与していることが明らかとなった。エキソソームの構成因子のうち、生育に必須な Rrp6 と Dis3 に関して温度感受性株を単離した。これらの温度感受性株を制限温度下で培養すると DSR-mRNA が蓄積し、そこで蓄積した RNA は mim1-ts 内で蓄積する RNA よりも分子量が大きく、この分子量の違いはポリ A 鎖に由来するものであった。また、このポリ A 鎖の付加は、ポリ A

付加複合体を構成するポリ A 付加酵素である Pla1 の働きに依存した。さらに、ポリ A 付加複合体サブユニットの Rna15 と Pla1 のそれぞれの変異体において、DSR-mRNA の部分的な蓄積が観察された。このことから、ポリ A 付加複合体の働きが DSR-mRNA の排除に必要であることが示された。

DSR-mRNA の排除におけるポリ A 鎖の重要性を検証するために、ポリ A 鎖の付加なしに転写を終結させたところ、転写された RNA は DSR 配列を持っていても細胞内から排除されずに蓄積した。さらに、この RNA にポリ A 配列を埋め込んでおくと、再び排除が起こった。このことからポリ A 鎖が Mmi1 による減数分裂特異的 mRNA の排除に不可欠の働きをもつことが示された。

学位申請者はさらに、Mmi1 の栄養増殖期における細胞内局在の解析を行った。Mmi1 は核内において複数のドット状に観察される。Rrp6、Dis3、Pla1 も核内において複数のドット構造を形成し、これらのドットは Mmi1 の示すドットと共局在していることが明らかとなった。核内で Mmi1 の示す複数のドット構造が、DSR-mRNA の排除等の RNA 代謝を担っている可能性が考えられた。

原核生物ではポリ A 鎖は主に RNA 分解に寄与するのに対して、真核生物のポリ A 鎖は RNA の安定化に寄与する。しかし近年、真核生物のポリ A 鎖も分解に寄与するという報告がなされ、それには分解を誘導することに特化したポリ A 付加複合体である TRAMP 複合体が働いている。本研究では、TRAMP 複合体ではなく、mRNA の 3'端の成熟を担う一般的なポリ A 付加複合体が RNA 分解に関与しうることを示した点に大きな新奇性が認められる。

以上、山中総一郎は本研究において、分裂酵母にみられる減数分裂特異的 mRNA の選択的除去機構を解析し、核内エキソソームが分解の主体であり、また標的 mRNA へのポリ A 鎖付加が重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの研究成果は、細胞の遺伝子発現制御にこれまで知られていなかった機構の存在を指し示すものであり、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判定した。なお本論文は山下朗、張ヶ谷有里子、岩田遼、田中祐嗣、山本正幸との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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、山中総一郎に博士（理学）の学位を授与できると認める。