

# 論文審査の結果の要旨

氏名 岩崎 信太郎

本論文は、様々な生命現象を緻密に制御することが知られている **small interfering RNA (siRNA)** や **microRNA (miRNA)** などの小分子 RNA がどのようにして働くのかという大きな疑問に対し、そのエフェクター複合体である **RNA-induced silencing complex (RISC)** の形成と機能に着目した研究成果をまとめたものである。本論文は 2 章からなり、第 1 章は **RISC** の形成過程について、第 2 章は **RISC** による翻訳抑制について述べられている。

第 1 章では、**RISC** の形成過程のうち、小分子 RNA 二本鎖が **RISC** のコアタンパク質である **Argonaute** タンパク質に取り込まれる際に、**Hsc70/Hsp90** シャペロンマシナリーの作用が必要であるのに対し、その後の小分子 RNA 二本鎖 RNA の一本鎖化および標的の切断には必要無いという知見が述べられている。これは、小分子 RNA 二本鎖の取り込み段階が **Argonaute** の大きな構造変化を伴うものであることを強く示唆している。これまでに、精製された **Argonaute** と小分子 RNA 二本鎖だけでは **RISC** の形成が起こらないこと、また **RISC** 形成に **ATP** の加水分解が必要なことが分かっていたが、その理由は全く分かっていなかった。本研究結果は、**RISC** 形成過程に「シャペロンによるコアタンパク質の構造変化」という全く新しい視点をもたらすものであり、高く評価できる。

また第 2 章では、**RISC** の中核をなす **Argonaute** の種類によって、その翻訳抑制の様式が大きく異なるということを、ショウジョウバエをモデルとして用いて証明したことが述べられている。具体的には、**Argonaute1** は、相互作用因子 **GW182** を介し、**ATP** 依存的脱アデニル化反応および **cap** 構造認識より後の段階での翻訳抑制を引き起こすのに対し、**Argonaute2** は、脱アデニル化反応を介さず、翻訳開始因子 **eIF4E** と **eIF4G** との相互作用を阻害することによって、**cap** の機能そのものを阻害する。これまで、小分子 RNA を介した標的 mRNA の翻訳抑制に関しては、様々な仮説が提唱されてきたが、その内容は相矛盾するものを含んでおり、明確な結論は得られてこなかった。本研究によって得られた知見により、これまでの矛盾点を統一的に整理できる可能性があり、**miRNA** の作用機序の解明に大きく貢献するものである。

なお、本論文第 1 章は依田真由子・小林真希、第 2 章は川俣朋子との共同研究部分を含むが、論文提出者が主体となって分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。