

論文審査の結果の要旨

氏名 宮川 隆

本学位論文は、ヒトがん由来培養細胞内における非翻訳 RNA の細胞内動態についてまとめられたものであり、大きくは題名、目次、略語、要旨、序論、二つの章、議論、謝辞、図と図の説明、文献から構成されている。各々の章も、序論、実験方法および材料、結果、議論からなる。

第 1 章においては、熱ストレスをかけられたヒトがん由来培養細胞で、70~80base ほどの短塩基長の古典的な非翻訳 RNA である tRNA のうち、翻訳開始に必須である開始コドンの役割を持つ tRNA^{Met} が細胞質から核に積極的に移行し、かつ特異的なグラニュールを形成することを論文提出者が世界で初めて発見したという知見について述べられている。tRNA は核内で転写によって作り出され、核から細胞質へ移行し、細胞質内でアミノ酸をリボソームへ運ぶことにより翻訳に寄与するというのが一般的な事柄である。近年、tRNA は核から細胞質への一方通行ではなく、核-細胞間をシャトリングするということがわかってきており、種々のストレス存在下では、tRNA が核へ積極的に集まるような現象が確認されてきている。論文提出者は熱ストレスをヒトの培養細胞にかけることで tRNA^{Met} が積極的に核へ移行し、それに伴い核内でグラニュールを形成するというところを見いだした。熱ストレスによる tRNA の局在変化の報告はこれまでに全くなく（特にヒトにおいては）、この研究成果自体が極めて斬新なものであると考えられる。また、がんの治療法の一つに、がん組織に熱を加えることでがんを治療するという温熱療法があるが、詳細なメカニズムはま

だ解明されていない。第 1 章の現象がこの温熱療法メカニズムの一端を担っている可能性、例えば、 tRNA^{Met} は翻訳開始に必須であるので、これらが核に積極的に移行することにより翻訳抑制を起こすことでがん細胞を死滅させるという新規メカニズムモデルを提案できることから、臨床医学的な見地からも大変有意義であると思われる。この第 1 章の研究成果は国際誌「*Biochemical and Biophysical Research Communications* 418 (2012) 149-155」に掲載されている。

第 2 章においては、ヒトがん由来細胞において、長塩基長の mRNA 様の非翻訳 RNA である Metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript-1 (MALAT-1) がほ乳類の核内構造体の一つである核スペックルに局在するメカニズムを新たに見いだしたという知見について述べられている。MALAT-1 は肺がんを含めた種々のがんにおいて高発現していることがこれまで報告されてきているが、機能についてはまだよくわかっていない。また、MALAT-1 は核スペックルと呼ばれる核内構造体に局在していることもわかっているが、その生理的意味、局在様式は不明であった。論文提出者は、未知であるこの局在様式の解析、また、この局在が関わる生理機能の解明に着手した。その結果、MALAT-1 が核スペックルに局在するために必要な MALAT-1 自身の領域、及び、必要な核スペックル内のタンパク質因子複合体の同定に成功し、この MALAT-1 と核スペックルタンパク質とを結びつける直接的相互作用も *in vitro* レベルで確認できた。さらに、MALAT-1 の核スペックルへの局在が関わる生理現象を予見できるような結果も得ている。この研究成果は機能未知であった MALAT-1 の機能を決めるための重要な成果であると評価できる。これまでに、MALAT-1 はが

んマーカーとして有用であるとの報告もあるので、この研究成果は、ほとんどがタンパク質や DNA に焦点をあてた既存のがん治療と異なり、非翻訳 RNA である MALAT-1 という新しい生体分子をターゲットにした新たながん治療の開発へとつながる可能性を秘めており、臨床医学的見地からも大変意義深いものと考えられる。この第 2 章の研究成果は国際誌「*RNA*」に採択され、現在印刷中の状態である。

なお、本論文第 1 章は、水野利恵、渡邊和則、井尻憲一との共同研究、また、第 2 章は、田埜慶子、水野利恵、中村陽、廣瀬哲郎、前田明、増尾好則、柴藤淳子、Randeep Rakwal、秋光信佳、井尻憲一との共同研究であるが、どちらの章の研究成果も論文提出者が主体となって実験、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、論文提出者は博士（理学）の学位を授与できるに相応しいと認める。