

# 論文審査の結果の要旨

氏名 クワック アロウィジアス ピーター バスティアン

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) の中核をなす Argonaute タンパク質のドメイン機能に着目した研究成果をまとめたものである。本論文は大きく分けて、ヒト Argonaute2 をモデルとして用いた解析と、ショウジョウバエ Argonaute2 をモデルとして用いた解析の 2 つの部分に分けられる。

ヒト Argonaute2 をモデルとした研究では、機能未知であった N ドメインに系統的に点変異を導入することにより、RISC 形成および機能のどの過程に影響を与えるかということの詳細に解析した。その結果、N ドメインは小分子 RNA 二本鎖の Argonaute の取り込みには必要ないものの、その後の二本鎖の引きはがしの段階に重要な働きを果たしていることが明らかとなった。

おそらく、N ドメインは、引きはがしの第一段階として、二本の鎖にちょうど「くさび」を打ち込む様なかたちで作用しているものと推測される。本研究結果は、RISC 形成に「くさびの打ち込み (Wedging)」という新しい素過程が存在することを示唆するものであり、高く評価できる。さらには、RISC 形成過程のパッセンジャー鎖の切断と、RISC 形成後の標的切断における N

ドメインの役割の違いに注目することにより、Nドメインが果たす「くさび」の役割には、RISC形成過程途中で二本鎖を引きはがす「能動的くさび」、標的認識の際に標的のアニールリングを妨げる「受動的くさび」の2種類が存在するというモデルを提唱した。これは、今後の Argonaute の構造機能解析の基盤となるものと評価できる。

またショウジョウバエ Ago2 をモデルとして用いた研究では、N-PAZ 部分と、MID-PIWI 部分をつなぐドメイン間リンカー、さらには、N 末端に長く伸びたグルタミンに富む領域の役割を解析した。その結果、N 末端のグルタミンリッチ領域の欠損は RISC の形成とその機能を何ら損なわないものの、ドメイン間リンカーは、ショウジョウバエ Argonaute2 が RISC-loading complex (RLC; Dicer-2 と R2D2 を含む複合体)から siRNA 二本鎖を受け取る際に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。本研究によって得られた知見は、小分子 RNA 二本鎖の取り込みに RLC の機能が必須であるという特殊性をもつ昆虫 Argonaute2 の RISC 形成過程の解明に貢献するものである。

なお、本論文は論文提出者が主体となって解析及び検証を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上の理由から、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1,229 字