

論文審査の結果の要旨

ガリポン ジョゼフィーヌ フランソワーズ

GALIPON JOSEPHINE FRANCOISE

真核生物のゲノム DNA には、遺伝子をコードしていない非コード領域が多く存在し、そこから無数の RNA（非コード RNA、ncRNA）が合成されていることが明らかになった。これらの RNA は、以前は「ジャンク」とか「ノイズ」などと評価されていたが、近年、遺伝子発現制御などの細胞制御にきわめて重要な役割を果たすことが明らかになってきた。本論文では、単純な真核生物である分裂酵母を用いて、ncRNA の中でも mRNA に類似した長い RNA (lncRNA, long ncRNA) について、その安定制御や細胞内での局在について解析が行われた。その結果、lncRNA の動態制御の新しい側面を明らかにした。以下に本論文の構成と概要を述べる。

第 1 章の序論において、遺伝子発現の基本原則である「セントラルドグマ」における ncRNA の意義やその種類、lncRNA の機能、RNA の品質保証システム、グルコース飢餓における分裂酵母の lncRNA によるフルクトース 1,6-ビスリン酸ホスファターゼ遺伝子 (*fbp1⁺*) の活性機構など、本研究の背景や現状が概論されている。

第 2 章では研究の手法、材料と方法が記載されている。

第 3 章の「結果」の部は、大きく 2 つの部に分かれている。第 1 部では、分裂酵母の *fbp1⁺* lncRNA（センス鎖およびアンチセンス鎖）のダイナミクスについて、合成反応を阻害剤で停止した後の RNA 分解速度を測定した結果が述べられている。その結果、これら lncRNA が mRNA に比べて比較的早く分解されることが明らかになった。次にこの分解を担当する因子を各種変異体で解析したところ、いずれの RNA も核内のエキソソームにより部分的な分解を受けること、しかしその過半がエキソソームによる分解を免れることが示された。特に、エキソソームとの関連性がある TRAMP 複合体は、これらの RNA の分解にほとんど関与しないことがわかった。興味深いことに、エキソソームのコア因子の変異体では、グルコース存在下での *fbp1⁺* 遺伝子の発現抑制が解除されることが明らかになった。また、細胞質での RNA 分解系で、異常な翻訳終始シグナルによって惹起される「ナンセンス変異依存 RNA 分解経路」により、アンチセンス側の lncRNA のみが選択的に分解されることを示した。

第3章第2部では、この lncRNA の細胞質における局在や、「リボソーム停滞型 RNA 分解経路(No Go Decay)」による安定性制御の可能性が検討された。まず、この lncRNA に回文配列が存在し、リボソームの停滞をもたらすと考えられる「ヘアピン型 RNA 高次構造」の形成が示唆されること、しかしその回文構造を除去しても lncRNA の安定性には影響がないことが示された。また、ヘアピン型 RNA の分解に関わるダイサーにより、lncRNA が部分的に分解されることが示された。次に、これら lncRNA が 5'端にキャップ構造を有すること、キャップ構造脱理因子により、部分的に lncRNA が不安定化することが示された。しかしながら、これらの分解系の関与は限定的で、*fbpI*⁺ lncRNA の安定性制御にはその他の分解経路が重要であることが示唆された。

5'キャップ構造の存在により、*fbpI*⁺ lncRNA が細胞核から細胞質に移行することが示唆されたので、次にこの lncRNA が細胞質のリボソームなど翻訳装置に結合するか、ポリソーム分画法による検証が行われた。その結果、*fbpI*⁺ lncRNA は確かに翻訳装置に取り込まれることが示された。また、バイオインフォマティクス手法により、*fbpI*⁺ lncRNA には通常の RNA に比べて例外的にレアコドン（稀に使われるコドン）が多いことが示された。多数のレアコドンの存在により、lncRNA 上でリボソームが停滞し、リボソーム停滞型 RNA 分解経路が作動し、分解に至る可能性がはじめて示唆された。

考察では、互いによく似た *fbpI*⁺ lncRNA (センス鎖とアンチセンス鎖) および mRNA の安定性が、異なる RNA 品質保証経路で制御されている可能性が議論された。また、遺伝子発現制御に関わる lncRNA が、細胞質に移送され、翻訳と共役して分解される仕組みについて提案がなされた。

本研究により、昨今注目されている lncRNA の安定性に関するはじめての系統的な解析であり、lncRNA 分解に翻訳共役型 RNA 品質保証系の関与を示した点で、当該分野に大きな貢献を行ったと考えられる。特に、リボソーム停滞型 RNA 分解経路の天然の標的 RNA はこれまで同定されておらず、今回の解析で lncRNA がその有力な標的であることがはじめて示唆された点は、今後の研究の方向性を示唆した点で意義深い。

なお、本論文のデータは、小田有沙、三木敦子、稲田利文、および太田邦史との共同研究により得られたものである。しかし、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、審査委員会は全員一致で Galipon Josephine Francoise に博士(理学)の学位を授与できると判断する。