

審査の結果の要旨

氏名 タンジナ タヌ

Tanzina Tanu 氏の学位請求論文は、「The function of nuclear RNA decay in the regulation of immune response gene expression and cancer cell survival (免疫応答遺伝子発現と癌細胞増殖制御における核内 RNA 分解制御機構)」と題し、RNA ターンオーバーの調節に関する研究である。その内容は、核内の RNA 分解メカニズムの解析に関するもので、長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) の機能調節の理解に役立つ成果が得られている。

細胞内で RNA を代謝分解する RNase のうち、3' エクソヌクレアーゼの中心を担うのが Exosome である。そのサブユニットのうち代謝活性を担うものが Ribosomal RNA processing Protein (RRP6) である。また、ヘリケースである MTR4 と RNA binding protein (RBP) はこのエクソソームと複合体を形成してその機能を発揮することが知られている。本研究の前半部分においては、上記 RRP6 と MTR4 の欠損によって、ncRNA が蓄積し、炎症反応を引き起こすという従来の知見に基づいて RNA 代謝が細胞応答において果たす役割を解明することを目指して一連の実験が実施された。まず、RRP6 と MTR4 の欠損によって代表的な lncRNA である NEAT1v2 が安定化することから、その代謝経路を解明することを目指した。まず NEAT1v2 の代謝に、MTR4 が関与していることをノックダウン実験によって示した。次いで、MTR4 に結合する蛋白と、NEAT1v2 と核内構造であるパラスペックルに共存する蛋白を比較して、4つの蛋白を抽出した。その1つである HNRNPH1 をノックダウンすることによって、実際に NEAT1v2 代謝に関与していること、そしてそれが転写後のプロセスであることを明らかにした。さらに、NEAT1v2 は HNRNPH1 とパラスペックル上で共存することを示すことができた。HNRNPH1 と MTR4 の結合は RNA 非依存性に相互作用していることを示した。以上の所見から、HNRNPH1 は MTR4 やエクソソームと複合体を形成して NEAT1v2 を分解すること、これによって NEAT1v2 が失われるので IL8 や TNF α のような炎症応答性誘導遺伝子の脱抑制を解除できずに IL8 や TNF α が発現されないという仮説を提唱する事に成功した。予備審査後、複数の siRNA を用いた HNRNPH1 のノックダウンによって IL8 や TNF α の発現が誘導され、それが NEAT1v2 特異的であることを明らかにすることによって博士

論文のメインクレームを補強することに成功した。さらに、予備審査時点で投稿段階にあった論文は査読段階に進展している。

広範では、RNA エクソソームを構成するサブユニットである RRP41(EXOSC4) の変異と発現増加が膵臓癌の発症と関係することに着目して、その予後決定に関与するという作業仮説を設定した。そこで、EXOSC4 をノックダウンする事によって、細胞増殖と遺伝子発現プロファイルにおける変化を観察した。その結果、細胞増殖は抑制され細胞死が増加することを見出した。次に、2つの細胞株を用いて EXOSC4 の欠損によって変動する 14 の遺伝子群を抽出した。文献的考察を経て、そのうち BIK, SESN2 という遺伝子に着目し、実際に EXOSC4 のノックダウンによって細胞周期抑制遺伝子の増加と SESN2 の安定化を観察した。以上の知見に基づいて、EXOSC4 の過剰発現している膵臓癌細胞では、BIK や SESN2 という細胞周期抑制遺伝子群が抑制され、その結果異常な細胞増殖が起こっているというモデルを提唱した。予備審査後、さらに、SESN2 の安定化にエクソソームが関与していること、そのメカニズムとしてエクソソーム構成因子 DIS3/RRP6 の変動が関与していることを示すことにより、その仮説を支持する結果を得た。

これらの研究は、核内 RNA 分解が悪性疾患や感染性疾患の病態を説明することができることを学術的に実証したものであるが、審査委員の意見を踏まえ、核内 RNA 代謝という見地から統合的に示すことに成功した。

以上のように、予備審査段階の指摘に全て答えることに成功し、発表における質疑応答も充分であった。また、論文内容についても、博士論文に十分値することが全審査委員によって確認された。よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。