

審査の結果の要旨

氏名 今町直登

本学位論文は、RNA ヘリケースの UPF1 が標的 mRNA をどのように認識するかについて新しいモデルを提唱した論文である。

まず序論で UPF1 を介した RNA 分解の役割として、異常な mRNA の分解による RNA 品質管理機構と、正常な mRNA の分解による遺伝子発現制御についてそれぞれ概説している。UPF1 を介した異常な mRNA の分解経路では、ナンセンス変異を認識配列として RNA 分解が誘導されるのに対し、正常な mRNA の分解経路では、どのような認識配列を目印として特定の RNA 集団を UPF1 が認識して分解するかわかっていないことを指摘している。序論の最後に、本論文では、今まで知られていなかった正常な mRNA の分解における基質認識配列を同定することと、さらには UPF1 を介した RNA 分解のメカニズムを解明することを本研究の目的に掲げている。

本論ではまず、RNA 分解速度を網羅的に測定する BRIC-seq と UPF1 と mRNA の相互作用を網羅的に同定する RIP-seq を用いることで 246 遺伝子を UPF1 の標的 mRNA として同定した。さらに、NCBI GEO データベースに収載されているリン酸化 UPF1 の網羅的な RNA フットプリントデータを利用し、246 種の UPF1 標的 mRNA の 3' UTR 中に出現する pUPF1 の結合サイトを調べた。その結果、CUG を中心とした GC-rich な配列が結合モチーフとして予測した。次に、誘導性転写プロモーター (Tet-off システム) を利用したレポーターアッセイにより、UPF1 の標的 RNA が 3' UTR 中に含まれるモチーフ配列を介して UPF1 依存的な分解を受けていることを実験的に検証した。最後に、ゲルシフトアッセイにより GC-rich な配列をアデニンに置換した RNA と比較して、GC-rich なモチーフ配列を含む RNA 上から解離しにくいことを明らかにした。これらの実験結果を踏まえ、本論文では UPF1 タンパク質の GC-rich なモチーフ配列上での滞留が UPF1 を介した RNA 分解の基質認識に重要であるという新たなモデルを提唱している。

なお本論文は、Kazi Abdus Salam 氏、鈴木穰氏との共同研究の成果をまとめたものであるが、論文提出者が主体となって実験およびデータ解析を行ったものであり、論文提出者の寄与が大部分を占める。

よって本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。