

審査の結果の要旨

氏名 前川 翔

本論文は、ヒトの細胞内での RNA 分解が RNA 発現に及ぼす影響の解析を行った研究の成果をまとめたものである。

本論文前半では、定常状態での RNA の分解制御を明らかにするために、ブロモウリジンを用いた BRIC 法を用いて網羅的な RNA の半減期を取得し解析した。その中で、活性型クロマチンと RNA の発現量の相関が見られない遺伝子に関して、RNA の半減期が短い傾向がある遺伝子が示された。それらの遺伝子は転写因子の傾向が強く転写因子の RNA 分解を通じた転写制御が示唆された。またコンピューターシミュレーションで RNA の半減期を平均値で補正したところ、同じように発現量が RNA 半減期で制御されている遺伝子が明らかになった。他の細胞株のデータベースを用いてエピゲノム、トランスクリプトーム解析すると同じく転写因子の傾向が見られ、またそれらの分解制御される遺伝子が細胞株によって異なることを示した。また UPF1、EXOSC5、STAU1 の RNA 分解因子の標的遺伝子の探索を行うことで、RNA の半減期が短い遺伝子の中の一部の遺伝子がそれらの RNA 分解因子によって分解制御されることがわかった。また長鎖ノンコーディング RNA、エンハンサー RNA に関しても同様の解析を行うことで分解制御の可能性も示唆している。これらを通して、RNA 発現に対する RNA 分解の寄与が明らかになった。

本論文後半では、低酸素刺激における RNA 発現量変動の RNA 分解の寄与度を明らかにした。低酸素の刺激の有無での RNA 分解プロファイルを前半と同じく BRIC-seq によって得た。網羅的な RNA 分解と RNA 発現量のデータを組み合わせることにより分解制御があり RNA の発現変動が認められる遺伝子が示された。RNA 発現量の変動の RNA 分解制御のシミュレーションも行い、一部の遺伝子の発現変動に RNA の分解制御が認められた。また RNA 分解によって RNA の半減期が変化しているにも関わらず発現量が変わらない遺伝子が多数あり、それらが転写因子の傾向があった。これらを通して転写因子の分解制御によるフィードバック制御が示唆された。

本論文で行われた研究は、RNA 分解を通じた RNA の発現量の制御を記述することにより、新しい観点から RNA の転写制御の一面を捉えることができた。この論文を通して、複雑な転写制御の理解に寄与する成果だと評価できる。

なお、本論文前半部分は、今町直人氏、谷英典氏、入江琢磨氏、水谷玲奈氏、今村亮俊氏、掛田実穂氏、松本京子氏、矢田哲士氏、菅野純夫氏、鈴木穰氏、秋光信佳氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断した。

以上により、博士（医科学）の学位を授与するに値すると認める。

以上 1,088 字