

# 論文審査の結果の要旨

氏名 深谷 雄志

本論文は、多様な高次生命現象や疾患を制御することが知られる、microRNA (miRNA) と呼ばれる機能性小分子 RNA がどのように働くのかという根本的な疑問に対し、そのエフェクター複合体である RNA-induced silencing complex (RISC) が標的 mRNA に作用する分子機構を生化学的に解析し、その研究結果をまとめたものである。miRNA は、標的 mRNA の poly(A) 鎖の分解と翻訳抑制を引き起こすが、その分子機構は長らく不明であった。

本論文は五章から構成されており、第一章は miRNA の生合成やエフェクター複合体の形成過程、およびその機能発揮に関して、過去の知見を網羅的に解説した序論である。研究結果は第二章から第四章まで記述されており、第二章は poly(A) 鎖結合タンパク質である PABP 非依存的に発揮される miRNA を介した遺伝子発現抑制、第三章は miRNA による遺伝子発現抑制に働く複数の異なる抑制経路の存在、第四章は miRNA が翻訳開始因子複合体の形成に与える影響について述べられている。第五章は全体を総括した総合考察である。

近年の解析結果から、miRNA が poly(A) 鎖の分解と翻訳抑制を引き起こすためには、エフェクター複合体構成因子である GW182 と、poly(A) 鎖結合タンパク質である PABP の相互作用が必須であることが提唱されており、広く受け入れられてきた。一方、このモデルに矛盾する実験結果も過去に数多く報告されており、GW182-PABP 相互作用が果たす役割に関しては議論が分かれていた。第二章の研究結果により、この矛盾が見事に整理され、miRNA は GW182-PABP 相互作用に依

存せずその機能を発揮可能であることが示された。GW182-PABP 相互作用は、エフェクター複合体の標的 mRNA 上への呼び込み段階に寄与するが、その下流の作用段階は本質的には PABP 非依存的であると考察できる。

第三章では、miRNA による遺伝子発現抑制において、これまで明らかにされてこなかった新たな抑制経路の存在を見出した。miRNA による翻訳抑制には GW182 が必須であると信じられて来たが、本研究によって GW182 非依存的な翻訳抑制経路の存在が明らかとなった。さらに、これまで miRNA が翻訳のどの段階を阻害しているかについては長年議論されてきたものの、明確な結論が得られていなかった。poly(A)鎖の分解や、pseudo polysome と呼ばれる巨大 RNP 複合体形成の影響を排除して、純粋な翻訳抑制のみを切り分けて解析可能な試験管内再構築系を新たに開発することにより、miRNA が標的 mRNA 上にリボソームが呼び込まれるまでの翻訳開始段階を阻害していることを明確に結論づけた。これにより、miRNA を介した翻訳抑制の作用段階に関する長年の謎を解き明かすことに成功した。

第四章では、mRNA の 5' 末端における翻訳開始因子複合体の形成を検出可能な新たな実験系を確立し、miRNA がその形成を阻害することによって、リボソームの呼び込みを阻害していることを見出した。これにより、第三章で明らかとなった miRNA による翻訳開始段階の阻害を、分子レベルで説明することが可能となった。

本研究は論文提出者が主体となって分析および検証をおこなったものであり、いずれも miRNA が働く仕組みを理解する上で重要な知見である。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1,458 字