

論文審査の結果の要旨

氏名 寺嶋 秀騎

本論文は、哺乳類の概日時計において時計タンパク質である CLOCK が生み出すリズムミッ
クな転写後制御の重要性について論じられており、全4章で構成されている。

第1章では当該分野における研究背景について概説されている。論文提出者が研究対象と
した哺乳類の概日時計発振機構は、転写・翻訳を介したネガティブフィードバックループ
によって構成されており、その主たる構成要素は転写因子である CLOCK/BMAL1 複合体
である。近年の研究により、RNA の修飾や miRNA による発現調節機構などの転写後制御
も概日時計の制御を受けており、概日時計の分子基盤において重要な機能を担っているこ
とが記述されている。

第2章では、CLOCK-ChIP-Seq や RNA-Seq, small RNA-Seq のデータから見出された新
たな転写後制御について解析が行われた。論文提出者は、転写因子である KLF ファミリー
の一群が CLOCK によってリズムミックに発現制御を受けていることを明らかにしている。
また複数の miRNA や long non-coding RNA が CLOCK による発現制御を受け、下流の標
的遺伝子に二次的なリズムを生み出している可能性について示唆された。また選択的スプ
ライシングも概日時計の制御を受けていることが明らかにされ、概日時計分野におけるこ
れら転写後制御の重要性が明らかとなった。

第3章では、転写後制御の一種である A-to-I RNA editing の概日制御機構とその生理的意
義についてまとめられている。論文提出者は、自身らのトランスクリプトームデータを含
む複数のデータセットから、リズムミックに発現する遺伝子群を網羅的に解析し、A-to-I RNA
editing を触媒する酵素である Adar2 がリズムミックに発現していることを見いだした。
Adar2 の第一イントロンには CLOCK が結合しており、その領域を組み込んだレポーター
アッセイの実験結果から、CLOCK/BMAL1 複合体が Adar2 を転写促進していることが明
らかにされた。さらに、Adar2 の標的 RNA において、A-to-I RNA 編集リズムが観察され
た。A-to-I RNA 編集リズムをゲノムワイドに同定するため、論文提出者は一日の様々な時
刻においてマウス肝臓から poly(A) + RNA を抽出し、RNA-Seq 解析を行った。その結果、
多数の A-to-I RNA 編集部位において RNA 編集効率のリズムが検出され、その大部分は
Adar2 の欠損によってリズムが消失した。一方、RNA-Seq 解析の結果から、Adar2 欠損マ
ウスでは肝臓における遺伝子の発現リズムが短周期化していることが示された。さらに、
培養細胞における細胞リズムの測定及び、Adar2 欠損マウスの輪回し行動解析の結果から、
Adar2 の欠損による概日時計周期の短周期化が確かめられた。この原因として、Adar2 が

let-7 miRNA の生合成を促進しており、その結果 let-7 が標的とするコア時計タンパク質 CRY2 が翻訳抑制を受けることで概日時計の短周期化が引き起こされるというメカニズムが提唱されている。このような概日時計の発振系における Adar2 の寄与に加えて、概日時計の出力系に着目した解析も行われた。Adar2 欠損マウスでは多くの遺伝子の発現リズムが消失しており、Adar2 が転写後制御を介して RNA の定常状態量のリズムを生み出している可能性が示唆された。近年の次世代シーケンサーを用いた研究により、リズムに発現する遺伝子の多くは転写そのものにはリズム性がなく、その分子機構には未解明の部分が多く残されていた。本研究により、その一部は Adar2 によるリズムな転写後制御が担っている可能性が高いと論文提出者は議論している。

第 4 章では、第 2 章及び第 3 章の研究結果をふまえた総括が述べられている。

なお、本論文の第 2 章は吉種光氏、尾崎遼氏、Ngoc-Hien Du 氏、鈴木穰氏、藤森大平氏、小阪実生氏、榛葉繁紀氏、菅野純夫氏、高木利久氏、岩崎渉氏、深田吉孝氏との、第 3 章は吉種光氏、尾崎遥氏、鈴木穰氏、岩崎渉氏、深田吉孝氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案・実行したもので、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、博士(理学)の学位を授与できると認める。