

氏名 林 紗千子

主論文審査の要旨

遺伝情報は、遺伝子の本体である DNA から RNA に写し取られて発現する。そのため、RNA の細胞内局在化は、遺伝子発現を空間的に制御するために不可欠な現象である。しかし、従来の局在化 RNA に関する研究は特定の細胞や細胞小器官にのみ着目されて行われてきた。よって、細胞全体を俯瞰した網羅的な局在化 RNA の全体像は不明なままであり、個々の詳細なメカニズムに関して解明されている例が少ない。本研究では、ゲノムワイドな局在化 RNA の探索を通して未知の局在化 RNA を発見し、新たな局在化機構や局在化の生理的意義を見いだすことを目指した。

モデル生物として遺伝学的解析が容易な出芽酵母を用い、Tag-GFP 法を利用した網羅的な RNA 局在観察スクリーニングを行った結果、細胞質に凝集した局在を示す RNA として、*EGD1* mRNA を初めて同定した。

EGD1 は出芽酵母の NAC の β サブユニットをコードしている。NAC は酵母からヒトに至るまで広く保存されたタンパク質複合体であり、リボソーム付近において新生ポリペプチド鎖に結合し、このポリペプチド鎖が分解されるのを防ぐシャペロンの役割を果たしていると考えられている。

EGD1 mRNA の細胞質内局在化に必要な領域を特定した結果、*EGD1* の 5' 上流領域または ORF 領域を欠くと細胞質への局在が消失し、さらには Egd1p が正常に翻訳できない RNA 分子も細胞質に局在できないことが分かった。これにより *EGD1* mRNA の局在化が Egd1p への翻訳と関連した現象であることが示唆された。そこで、次に Egd1p も *EGD1* mRNA と細胞質で共局在しているかを検証した結果、Egd1p が *EGD1* mRNA と顆粒状構造に共局在していることが示された。そこで、この過剰発現した *EGD1* mRNA と Egd1p により形成される細胞質構造体を *EGD1* 顆粒と命名した。

EGD1 顆粒の生物学的意義を解明するため、恒常的に強く発現する *TDH3* プロモーター制御下での *EGD1* 顆粒形成の影響を調べた。その結果、mRNA の 5' 上流領域の不足により *EGD1* 顆粒を形成できない細胞では、強い生育阻害や縦長化や肥大化などの細胞形態異常が示された。さらに、通常、細胞内で Egd1p は Egd2p と共に NAC を構成しているが、興味深いことに、*EGD1* のパートナーである *EGD2* の発現量を増加させると *EGD1* 顆粒形成に阻害が見られることが明らかとなった。このことから、*EGD1* 顆粒の形成は、過剰な Egd1p を顆粒内に閉じ込め、同時に *EGD1*mRNA の局在化により細胞内での Egd1p の発現を抑制するための現象である可能性が示唆された。

以上の研究内容は、学術専門誌(Genes to Cells)に掲載決定済みである。また、国際学会と国内学会で学術講演を行い、高い評価を得ている。本研究は *EGD1* 顆粒と命名した新たな細胞質構造体を世界に先駆けて発見した先駆的研究であり、局在化 RNA の機構や生物学的意義の解明を介して、生命科学の進展に大きく貢献することが期待される。

よって、本審査委員会は本論文が博士（理学）の学位を授与すべき内容を有するものと判断した。

審査委員	理学専攻 生命科学講座	教授 谷 時雄
審査委員	理学専攻 生命科学講座	教授 齊藤 寿仁
審査委員	沿岸域環境科学教育研究センター	教授 滝尾 進