

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)	氏名	矢野 公義
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 細胞老化における MDM4 の選択的スプライシング制御を介したスプライシング因子 PRPF19 の役割			
論文審査担当者			
主 査	教授 古武 弥一郎	印	
審査委員	教授 野村 涉		
審査委員	准教授 河合 秀彦		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>細胞老化誘導機構に関して, RNA やタンパク質の量的変化だけでなく, <i>TP53</i> などの特定の遺伝子の選択的スプライシングの変化も重要であることが報告されている. しかしながら現在までに, RNA スプライシング機構の変化が細胞老化に与える影響については十分に検討されていない. 本研究では, 細胞老化を制御するスプライシング因子を同定および機能解析することで, 細胞老化における RNA スプライシング機構の役割を解明することを目的とした. 最初に, 細胞老化を制御するスプライシング因子を探索するために, 正常ヒト胎児肺由来線維芽細胞株 TIG-3 の継代早期細胞と老化細胞を用いてマイクロアレイ解析を行なった. その結果, パスウェイ解析と遺伝子オントロジー解析の結果から, RNA プロセッシングや RNA スプライシングに関与する遺伝子群の発現が老化細胞では有意に低下することが示された. これらの発現低下した遺伝子の中から上位 10 遺伝子に着目して, RT-qPCR 法による遺伝子発現量解析と siRNA による標的遺伝子のノックダウン後の老化関連 β ガラクトシダーゼ活性の評価に基づいた機能的スクリーニングを行ない, 細胞老化の誘導に関与する重要なスプライシング因子として PRPF19 の同定に成功した. PRPF19 および p53 を標的にした siRNA を用いた実験から, PRPF19 の発現低下は p53 依存的に細胞老化を誘導することを明らかにした. さらに, コントロール細胞と PRPF19 をノックダウンした細胞を用いて RNA シークエンスと Multivariate Analysis of Transcript Splicing (MATS) 解析を行った結果, PRPF19 は MDM4 の選択的スプライシングを調節することによって p53 のタンパクレベルでの安定性を制御することも明らかにした.</p> <p>以上の結果から, 本研究では, 細胞老化における RNA スプライシング機構の役割を解析することにより, PRPF19 による MDM4 の選択的スプライシングの調節が p53 依存的な細胞老化誘導に関わることを明らかにした. 本研究成果は, 細胞老化のメカニズムを解明する上で極めて重要な知見をもたらしたといえる. よって審査委員会委員全員は, 本論文が矢野公義に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた.</p>			