

## 論文審査の結果の要旨

氏名 七野 悠一

本論文は 4 章からなる。序論の章は、本論文のイントロダクションであり、減数分裂進行に必須な長鎖ノンコーディング RNA である meiRNA に関する既知の事実がまとめられている。分裂酵母の体細胞分裂期の細胞では、RNA 結合タンパク質 Mmi1 が減数分裂特異的な転写産物上の DSR 配列を認識し、それらを選択的な分解へと導いている。一方、減数分裂期に入ると、meiRNA が減数分裂マスター制御因子 Mei2 と結合し、meiRNA をコードする遺伝子座に凝集して、核内構造体 Mei2 ドットを形成する。この Mei2 ドットが Mmi1 を 1 箇所に束ねて不活性化し、Mmi1 のターゲットとなる転写産物が分解を免れることで、減数分裂特異的な遺伝子発現パターンへの移行が促進され、減数分裂の進行が可能となる。本論文では、この機構の中心的な因子である meiRNA に着目し、その機能解析を行っている。

材料と方法の章では、本研究で行った実験に関する方法および用いた試薬や菌株について述べられている。

結果の章では、meiRNA に関する解析の結果が述べられている。論文提出者は meiRNA の 3'側の領域に Mmi1 が認識する DSR モチーフが多数含まれていることを発見した。このことから、meiRNA が Mmi1 のターゲットとして働くことが何らかの機能的意味を持つという可能性を考えた。まず、*mmi1* 変異株における meiRNA の発現を解析したところ、野生株においては meiRNA の発現がみられない体細胞分裂期の細胞においても、meiRNA の発現が上昇していた。また、meiRNA の 3'側は Mmi1 と直接結合することが分かった。さらに、meiRNA の機能領域を探索したところ、meiRNA の減数分裂を進行させる能力には 3'側領域の DSR モチーフが重要であることが分かった。以上から、meiRNA は 3'側領域の DSR モチーフを介して Mmi1 と結合し、RNA 分解を受けることで減数分裂を進行させることが示唆された。

次に、meiRNA の凝集に必要な領域を探索したところ、3'側領域の DSR モチーフが必須であった。そこで、DSR モチーフを認識するタンパク質 Mmi1 の、meiRNA の凝集における寄与を検討したところ、*mmi1* 破壊株では meiRNA の凝集は観察されなかった。

また、Mmi1 は N 末端側の領域によって自己相互作用しており、この領域を欠損した *mmi1* 変異体では、*meiRNA* の凝集が起こらないことがわかった。以上から、*meiRNA* は Mmi1 の自己相互作用を介して凝集していると考えられた。

また、体細胞分裂期の細胞において、Mmi1 の一部が *meiRNA* の遺伝子座に強く局在していることがわかった。この Mmi1 の局在化には、*meiRNA* の転写と DSR モチーフが必要であった。そこで、転写された *meiRNA* が、自らの遺伝子座へ Mmi1 を誘引するという可能性を検討した。体細胞分裂期において *meiRNA* を過剰発現したところ、*meiRNA* の遺伝子座に Mmi1 が 1 点となって局在している細胞の割合が増加した。また、*meiRNA* の過剰発現によって Mmi1 の活性が低下がすることがわかった。よって、*meiRNA* は Mmi1 を 1 点に束ね、その活性低下を誘導する能力を持つと考えられた。

考察の章は、本論文の結果に対する考察が述べられている。得られた結果から導かれる本論文の結論は以下の通りである。*meiRNA* は DSR モチーフを介して Mmi1 と結合し、Mmi1 の自己相互作用依存的に、自らの遺伝子座に局在して凝集する。自らの遺伝子座に凝集した *meiRNA* は、Mmi1 の擬似餌として働くことで Mmi1 をさらに誘引し、Mmi1 の活性低下を誘導している。

これまでの研究から、*meiRNA* は Mei2 ドットの形成を補助する因子であることが示されており、Mei2 を通して Mmi1 の機能を間接的に抑制していると考えられていた。しかし本論文の結果から、*meiRNA* が Mmi1 の擬似餌として働き、Mei2 非依存的に Mmi1 の活性低下を誘導していることが分かった。Mmi1 の新たな抑制機構が明らかとなったことは、減数分裂の分子機構を研究する上で非常に重要であり、高く評価できる。また本論文では、Mmi1 の自己相互作用を介して *meiRNA* が凝集することも明らかとなった。長鎖ノンコーディング RNA の局在化については、その分子機構に不明な点が多く、本論文の結果は今後の RNA 局在研究に対して一定の影響を与えると予想される。

なお、本論文の内容は、山下朗・山本正幸との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析、検証および論文執筆を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。