

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	有 浦 勝
論文審査担当者 主 査 分子生物学 塩 見 春 彦 石井・石橋記念講座（拡張知能医学）桜 田 一 洋 先端医科学（脳科学）田 中 謙 二 ゲノム医学 小 崎 健次郎				
学力確認担当者：			審査委員長：桜田 一洋 試問日：2025年 2月12日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Drosophila Piwi distinguishes transposons from mRNAs by piRNA complementarity and abundance (ショウジョウバエのPiwiはmRNAとトランスポゾンとをpiRNAが完全にマッチすることと発現量によって区別する)				
Piwi-piRNA複合体は厳密にトランスポゾン（Transposable element/TE）とmRNAとを区別し、TEを選択的に抑制するが、そのメカニズムは不明のままだった。本研究ではPiwiによる選択的抑制にはpiRNA-標的間の完全に近い相補的結合とpiRNAの発現量の二つが寄与していることを示した。 審査では、piRNAがTEとmRNAを見分ける仕組みの詳細を問われた。反応速度論で考えると、標的抑制反応の進行には反応速度定数にあたるpiRNAと標的との結合の強さだけでなく、piRNA量が増えることで、piRNAと標的複合体の濃度が上昇し、結果として分解反応が早く進むのではないかと回答された。次にTE-mRNAキメラ転写物の生成機構について問われた。キメラ生成には、1)TEプロモーターから転写され、TE内部とmRNA間のスプライシンを利用する場合、2)TE内部プロモーターから転写され、非翻訳領域を含みながらmRNAにつながる場合、3) mRNAのプロモーターから転写され、intron内に存在するTEにつながる場合があると回答された。また、キメラ転写物の宿主への影響について問われた。既にTEプロモーターからの転写産物がマウス着床前の発生制御に関与することやヒトiPS/ES細胞においてTEが多分化能を維持するために必要な遺伝子をキメラRNAとして発現させているとの報告がある一方、本来抑制されている遺伝子の発現を引き起こす場合もあると回答された。キメラ転写産物の進化論的意義について問われ、TEの変異蓄積による新奇遺伝子の出現やmRNAの新奇アイソフォーム獲得につながる可能性があるかと回答された。さらに、piRNAと標的とのミスマッチの位置が抑制に影響するか問われた。実験結果からpiRNA 5'末端から2-10塩基の位置には他の領域と比較してミスマッチが入りづらいと回答された。piRNAによる標的抑制にはほぼ完全相補性が必要であるが、変異しやすいTEに対して脆弱とならないかと問われた。piRNAはTEを数多く含むゲノム領域から長鎖一本鎖RNAとして転写され、次々と切り出されてPiwiに結合するため、標的TEに対応するpiRNAの種類を増やすことで完全相補性を必要としながらTEの変異に対して耐性を持っているのではと回答された。最後に、piRNA濃度と標的結合に関して物理化学的モデルが提唱できるかと問われた。Piwiは精製が難しく、in vitro系の構築が難しいが、今後定量的測定系を構築することで、モデルを提唱することは可能だと回答された。 以上、本研究には今後検討すべき課題が残るものの、小分子RNAによる遺伝子抑制機構における標的とそれ以外を見分ける仕組みの一端を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。				