

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 MOHAMMAD ALINOOR RAHMAN


論 文 題 目


HnRNP L and hnRNP LL antagonistically modulate PTB-mediated splicing suppression of *CHRNA1* pre-mRNA


(HnRNP L と hnRNP LL は PTB による *CHRNA1* pre-mRNA の
スプライシング抑制を拮抗的に制御する)

論文審査担当者

主 査 委 員 名古屋大学教授 高橋 隆 

委 員 名古屋大学教授 貝 瑞 弘三 

委 員 名古屋大学教授 木 村 宏 

指導教授 名古屋大学教授 大野 欽 司 

論文審査の結果の要旨

骨格筋ニコチン性アセチルコリンレセプターの α サブユニットをコードする *CHRNA1* 遺伝子上の翻訳領域内に、P3A と名付けられた選択的スプライシングを受けるエクソンが存在することが知られている。このエクソン P3A が挿入された mRNA から生成される蛋白はアセチルコリンレセプターサブユニットの会合を阻害する。本研究では、エクソン P3A の完全挿入をもたらす先天性筋無力症を発症させるエクソン P3A 上の一塩基変異を同定し、その発症メカニズムについて解析を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 先天性筋無力症を発症させる新たな *CHRNA1* 遺伝子変異を同定した。
2. この変異は、エクソン P3A 上にあり、このエクソンの挿入を強力に促進する。
3. この変異は、スプライシング因子 hnRNPL の結合部位を相反する作用を持つ hnRNPLL の結合部位に置換していた。
4. HnRNPL と hnRNPLL では、スプライシング因子 PTB への結合性に差があり、これが相反するスプライシング制御をもたらすことを見出した。

本研究は、先天性疾患の原因としてのスプライシング異常に脚光を当てるとともに、スプライシング制御機構の詳細について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。