

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 Farhana Nasrin

論 文 題 目


HnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human *MUSK* exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform

RNA 結合蛋白 hnRNP C、YB-1 および hnRNP L は協調して、ヒト *MUSK* exon10 の skipping を誘導し、Wnt 不応性 MuSK アイソフォームを生成する


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 阿部 健治 


名古屋大学教授

委 員 木山博資 

名古屋大学教授

委 員 高木 剛一 

名古屋大学教授

指導教授 長野 欽司 

論文審査の結果の要旨

MuSK は、神経筋接合部でのシグナル伝達に必須の分子である。MuSK には Wnt 結合部位である Fz-CRD ドメインが存在するが、エクソン（エクソン 10）の選択的スプライシングにより、このドメインが欠失し、Wnt 刺激に低反応性になることが知られている。本研究では、エクソン 10 の選択的スプライシング制御機構について、ミニジーンを用いた解析により cis-element および trans factor の同定を行い、その筋分化における意義について検討した。

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. *MUSK* エクソン 10 の選択的スプライシングに必須な、RNA 上の制御配列を同定した。
2. 同定配列に、スプライシング因子 hnRNP C および YB-1 が結合し、これらの協調作用によりエクソン 10 の選択的スプライシングが調節されていることを見出した。
3. hnRNP C と YB-1 による協調的選択的スプライシング制御は、他遺伝子の 9 個のエクソンでも認められた。
4. 筋分化時には経過とともに hnRNP C と YB-1 の発現が低下し、*MUSK* エクソン 10 の挿入をもたらす。これが、筋分化における Wnt 応答制御に繋がることが示唆された。

本研究は、神経筋接合部形成における選択的スプライシングの意義に脚光を当てるとともに、その制御メカニズム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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	Farhana Nasrin
試験担当者	主査	副査	指導教授	大野 欽司
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. スプライシング解析におけるRNA結合タンパク同定法について 2. MuSK exon10 の種間での生理学的役割の違いについて 3. MuSK alternative splicing の、進化における生物学意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経遺伝情報学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				