

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 Nazim

論 文 題 目

Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms

(hnRNPHとCstF64によるスプライシングとポリアダニル化の競合的制御が、アセチルコリンエステラーゼのアイソフォームを決定する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿部 達治 


名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

委員

貝 淵 弘三 

名古屋大学教授

指導教授

大野 欽司 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、コリン作動性シナプスの神経伝達に必須なアセチルコリンエステラーゼの、アイソフォーム発現制御機構を解析し、スプライシング因子 hnRNP H とポリアダニル化因子 CstF64 の競合によりアイソフォーム発現が制御されていることを見出した。培養細胞にアセチルコリンエステラーゼのミニ遺伝子を導入して、スプライシング解析を行ったところ、スプライシング因子 hnRNP H の pre-mRNA への結合によるスプライシング制御がアイソフォーム選択に必須であった。hnRNPA H の結合は、ポリアダニル化因子 CstF64 と拮抗しており、アイソフォーム選択は、スプライシングとポリアダニル化の競合により制御されていた。hnRNP H が優位な場合、選択的スプライシングが行われ AChE_T アイソフォームの発現が、CstF64 が優位な場合、ポリアダニル化が行われ AChE_H アイソフォームが発現する。選択的スプライシングとポリアダニル化の競合は、アイソフォーム発現制御に重要な役割を持つことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アセチルコリンエステラーゼのアイソフォームについては、AChE_T, AChE_H, AChE_R の 3 つの存在が知られている。AChE_T は、その 12 分子が ColQ 3 分子と結合して複合体を形成し、神経筋接合部に係留される。AChE_H は、疎水性のサブユニットを持っており、2 量体を形成して GPI アンカーにより、血球細胞の膜に係留される。AChE_R は、可溶性の単量体として存在する。いずれも酵素活性のあるドメインは共通に保持されている。特異的な分布が、アイソフォーム間の生理的役割の違いにつながると考えられる。
2. アセチルコリンエステラーゼ発現の組織特異性については、アイソフォームの組織特異的な産生により制御されている。AChE_T は、多くの組織とセルラインで発現がみられ、優位に発現するアイソフォームである。AChE_H は、Caco2 や TF-1 といった一部の細胞株では、AChE_H の高い発現が認められたが、それ以外では、ほとんど発現が認められなかった。AChE_R は、解析したすべての組織やセルラインで低い発現に留まる。Caco2 や TF-1 細胞では、hnRNP H の発現は低く、CstF64 の発現が上昇しており、ポリアダニル化の亢進により AChE_H アイソフォームの発現が促進されている、と考えられた。
3. スプライシングとポリアダニル化の競合的制御については、RNA-seq data と CLIP-seq data によるグローバル解析を行った。選択的 3' スプライスサイトと恒常的 5' スプライスサイトの間に 635 個の選択的ポリアダニル化部位が検出され、これらの 40% で *ACHE* 遺伝子と同様の競合的制御が認められた。スプライシングとポリアダニル化の競合は、様々な遺伝子で広く認められる現象と考えられる。

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	Mohammad Nazim
試験担当者	主査	門松 健治	岡島 徹也	貝淵 弘三
	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. アセチルコリンエステラーゼの各アイソフォームの機能について 2. アセチルコリンエステラーゼ発現の組織特異性について 3. スプライシングとポリアデニル化の競合的制御の重要性について <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>				