

Title	Post-transcriptional regulation of neural cell fate determinants by members of the Musashi protein family
Author(s)	今井, 貴雄
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42412">https://hdl.handle.net/11094/42412</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	いま 井 貴 雄
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 16353 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム人間系専攻
学位論文名	Post-transcriptional regulation of neural cell fate determinants by members of the Musashi protein family. (Musashi 蛋白質による神経系細胞運命決定因子に対する遺伝子発現の転写後調節)
論文審査委員	(主査) 教授 村上富士夫  (副査) 教授 藤田 一郎 教授 倉橋 隆

#### 論文内容の要旨

RNA 結合蛋白質 Musashi ファミリーは、種を越えて広く存在する RNA 結合蛋白質ファミリーであり、神経系の前駆細胞に強く発現し、細胞の運命決定に深く関わっているものと考えられる。私は、この Musashi ファミリーのショウジョウバエと哺乳類(マウス)の蛋白質について解析することで、神経系の細胞分化に関わる RNA 結合蛋白質の役割について明らかにしたいと考えた。

ショウジョウバエ Musashi 蛋白質は、細胞の運命決定に異常を来す変異体の責任遺伝子として同定されたが、私は、SOP の非対称性分裂に必須な RNA 結合蛋白質 Musashi の機能を明らかにするために、下流標的配列の同定を試みた。その標的配列を手がかりに下流標的遺伝子の同定を試みたところ、非神経系の細胞運命を決定する転写因子 *tramtrack* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に Musashi 蛋白質認識配列が多数存在し、その部分の RNA に強く結合することが明らかになった。さらに、*tramtrack* 遺伝子の mRNA・蛋白質の発現解析、および *musashi* 変異体の解析によって、Musashi 蛋白質は、Musashi 蛋白質が発現する IIb 細胞において、*tramtrack* 遺伝子の発現を翻訳レベルで抑制し、その細胞の運命を神経を生み出す潜在能力を有する細胞 (IIb 細胞) へと導いていることが明らかとなった。

一方、哺乳類の(マウス)の Musashi 蛋白質 (Musashi1) は、神経系の前駆細胞に強く発現していることが明らかとなっている。私は、哺乳類における細胞分化に関わる RNA 結合蛋白質の役割について明らかにするために、ショウジョウバエの Musashi 蛋白質と同様に下流標的配列を明らかにし、その配列を手がかりに *mammalian-numb* が下流標的遺伝子であることを明らかにした。本研究により、Musashi1 蛋白質は *mammalian-numb* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に結合し、この遺伝子の翻訳を抑制していることを明らかとした。

以上の解析により、Musashi 蛋白質ファミリーは、下流標的遺伝子に結合し、何らかの分子機構により、その遺伝子の翻訳を抑制していることが明らかとなり、細胞の運命を決定していることが強く示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

RNA 結合蛋白質 Musashi ファミリーは、種を越えて広く存在する RNA 結合蛋白質ファミリーであり、神経系の前駆細胞に強く発現し、細胞の運命決定に深く関わっているものと考えられる。本論文は、この Musashi ファミ

リーのショウジョウバエと哺乳類（マウス）の蛋白質について解析することで、神経系の細胞分化に関わる RNA 結合蛋白質の役割について検討をおこなったものである。

ショウジョウバエ Musashi 蛋白質は、細胞の運命決定に異常をきたす変異体の責任遺伝子として同定されたが、本論文で、SOP の非対称性分裂に必須な RNA 結合蛋白質 Musashi の機能を明らかにするために、下流標的配列の同定を試みた。具体的にはその標的配列を手がかりに下流標的遺伝子の同定を試みたところ、非神経系の細胞運命を決定する転写因子 *tramtrack* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に Musashi 蛋白質認識配列が多数存在し、その部分の RNA に強く結合することが明らかになった。さらに、*tramtrack* 遺伝子の mRNA・蛋白質の発現解析、および *musashi* 変異体の解析によって、Musashi 蛋白質は、Musashi 蛋白質が発現する II b 細胞において、*tramtrack* 遺伝子の発現を翻訳レベルで抑制し、その細胞の運命を神経を生み出す潜在能力を有する細胞（II b 細胞）へと導いていることが明らかとなった。

一方、哺乳類の（マウス）の Musashi 蛋白質（Musashil）は、神経系の前駆細胞に強く発現していることが知られている。本論文ではさらに、哺乳類における細胞分化に関わる RNA 結合蛋白質の役割について明らかにするために、ショウジョウバエの Musashi 蛋白質と同様に下流標的配列を明らかにし、その配列を手がかりに *mammalian-numb* が下流標的遺伝子であることを明らかにした。本研究により、Musashil 蛋白質は *mammalian-numb* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に結合し、この遺伝子の翻訳を抑制していることを明らかにした。

以上のように、Musashi 蛋白質ファミリーは、下流標的遺伝子に結合し、何らかの分子機構により、その遺伝子の翻訳を抑制していることが明らかとなり、細胞の運命を決定していることが強く示唆された。

以上の結果は神経系における細胞分化の基本メカニズムの解明に多大な寄与をするもので、博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。