

## 論文審査の結果の要旨

氏名：田 中 融

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：イオンチャネルを介する神経刺激に応じた YB-1 タンパク質による迅速な翻訳調節機構の解析と  
ストレス応答における YB-1 タンパク質の役割

審査委員：（主査） 教授 草 間 國 子

（副査） 教授 木 澤 靖 夫 教授 榛 葉 繁 紀

本論文の著者は翻訳調節因子 YB-1 に注目し、神経系のターゲット mRNA を同定して刺激による翻訳調節機構を詳細に解析した（第一章）。また、細胞がストレス下で生存のために示すストレス顆粒 (stress granule: SG) の形成と分子シャペロンの翻訳活性化における YB-1 の役割を明らかにした（第二章）。

### 第一章

(1) 神経系における YB-1 のターゲット mRNA の同定と翻訳への影響: YB-1 がマウス脳の polysome 画分で脳の発達や機能維持に重要な mRNA と結合していることを明らかにした。その中で dendritic mRNA である GluR2 と CaM1 mRNA に着目し、神経系培養細胞である NG108-15 を用いて YB-1 の siRNA や発現ベクターの導入実験を行い、YB-1 によってこれらの mRNA の翻訳活性が大きく影響を受けることを示した。

(2) イオンチャネル型受容体を介した神経刺激による迅速な翻訳調節: GluR2 mRNA と CaM1 mRNA が、nicotine や carbachol による nAChR 刺激に応じて、YB-1 による一過的な翻訳活性化を受けることを明らかにした。また、マウス脳内へのカイニン酸投与により、30 分以内に YB-1 を含む polysome の一過的な高分子側へのシフトと、mRNA の翻訳活性化が起こることを確認した。これらにより、YB-1 がイオンチャネル型受容体を介した刺激による迅速な翻訳調節に関与していることを示した。

(3) 神経刺激に応じた翻訳調節のメカニズムの解析: nAChR を介した刺激による翻訳活性化機構について以下の経路を明らかにした。① nicotine 処理によって nAChR を介した PI3K-Akt の経路が活性化される。② YB-1 がリン酸化されることにより、polysome 画分の GluR2 mRNA などに対する YB-1 の結合比率が減少し、mRNA への ribosome のリクルートが増大して翻訳の活性化が起こる。③ 遊離した YB-1 は non-polysome 画分で HSP60 と相互作用し、mRNA と結合しない状態で細胞質中に保持される。これらの経路は刺激後 30 分から 1 時間の間で起こり、この迅速な細胞応答に YB-1 が重要な役割を果たしていることが示された。

### 第二章

(1) 亜ヒ酸による酸化ストレスに対する GluR2 mRNA, HSP70 mRNA と YB-1 の相互作用: 始めに HSP70 mRNA が YB-1 のターゲットであることを明らかにした。細胞の亜ヒ酸処理によるストレスで GluR2 mRNA は YB-1 と共に SG に取り込まれて翻訳が抑制されたが、HSP70 mRNA は YB-1 と相互作用し翻訳が促進された。このとき GluR2 mRNA は polysome 画分から SG を含む non-polysome 画分へシフトしたが、HSP70 mRNA は反対に non-polysome 画分から polysome 画分へシフトしていた。

(2) SG 形成と GluR2 mRNA の翻訳抑制および HSP70 mRNA の翻訳活性化における YB-1 の役割: YB-1 をノックダウンしても亜ヒ酸処理によって GluR2 mRNA の翻訳は抑制されたが、SG の数が増加し、HSP70 mRNA が SG に取り込まれて翻訳活性化が起こらなくなった。一方、YB-1 を過剰発現させると SG 形成が阻害された。したがって、YB-1 は酸化的ストレス下で HSP70 mRNA を SG から排除させて翻訳活性化を行い、同時に SG 形成に対して阻害的に働くことによってその数を調節していることがわかった。このような調節は、ストレスが去った後の翻訳反応の再開にとっても大切であると考えられる。

神経刺激やストレスに応じた翻訳調節は、転写を介さない迅速な細胞応答を行う上で非常に有効である。本研究により YB-1 がその機構に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。この成果は、神経系の発達、機能維持やストレスからの細胞保護のメカニズムを理解するうえで多くの知見を与えるものである。

以上により本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年1月16日