

## トンガラグ サロール 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Ribosome profiling analysis reveals the roles of DDX41 in translational regulation

(リボソームプロファイリングによる翻訳制御における DDX41 の役割の解明)

RNA ヘリカーゼである DDX41 遺伝子の変異は、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病などの骨髄性造血器腫瘍でよく見られるが、これらの疾患における DDX41 の分子機序は完全には解明されていない。DDX41 は、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼであり、RNA の代謝に関与している。申請者の所属する講座では、DDX41 が新しく転写されたプレリボソーム RNA のプロセッシングを促進することにより、リボソームの生合成に関与していることを報告していた。こうした発見をもとに、本学位論文では、リボソームプロファイリング技術を活用して、遺伝子の転写と翻訳レベルを比較することで、急性骨髄性白血病細胞における DDX41 による白血病細胞の機能とその翻訳制御への関与を解析した。

始めに、急性骨髄性白血病細胞株である K562 において、DDX41 遺伝子を shRNA でノックダウンすると、アポトーシスの増加と細胞周期の G2/M 期停止によって、白血病細胞の増殖能が有意に減少することを見出した。この白血病細胞を用いて、申請者らのリボソームプロファイリング技術の正確性を 3' UTR のシーケンスの有無などで検証した後に、ノックダウンした細胞では、以前の報告のようにプレリボソーム RNA のプロセッシングの障害が確認された。並行して、遺伝子の転写レベルを RNA シーケンスにて評価することで、DDX41 ノックダウン細胞では、翻訳が増加する転写産物と減少する転写産物の両方が認められた。このうち、翻訳が変化した遺伝子に注目して、遺伝子発現 (GSEA) 解析とオントロジー解析から、DDX41 ノックダウン細胞では、リボソーム関連遺伝子の翻訳が亢進していた。すなわち、少なくとも、K562 白血病細胞では、DDX41 はリボソーム関連遺伝子の転写ではなく、それらの翻訳を抑制していると分かった。また、DDX41 ノックダウン細胞において、5' 末端にオリゴピリミジンモチーフを持つ転写産物は、翻訳が促進される傾向があった。申請者のこうした知見は、DDX41 が調整する翻訳制御フィードバック機構が、リボソーム生合成に関与する可能性を示唆していた。

審査では、DDX41 と造血機能との関連、白血病における DDX41 変異の有無と意義、リボソームプロファイリングのデータ解析方法、DDX41 が主にリボソーム関連遺伝子を制御している原因、DDX41 のアイソフォームの発現パターンと機能的役割、DDX41 変異体の細胞内局在、DDX41 変異体とノックダウンの違い、他のがんでの DDX41 変異の有無、造血以外の臓器での野生型 DDX41 の機能、今後の DDX41 変異体がんの研究とがん治療への展望など数多くの質問と討論が行われた。申請者からは概ね適切な回答が得られた。本論文は、リボソームプロファイリング技術を活用することで、急性骨髄性白血病における RNA ヘリカーゼの DDX41 によるリボソーム関連遺伝子の翻訳制御を明らかにしており、学位に相応しいと評価された。

審査委員長 白血病転写制御学 担当教授

指田 吾郎