

## 理学博士志村令郎君の「RNA プロセシングの研究」に対する

## 授賞審査要旨

理学博士志村令郎君はRNAのプロセシングに依存する形質発現の調節に関する分子生物学的研究を行った。同君のRNAのプロセシングの分子機構、およびプロセシングによる機能発現の調節に関する発見は極めて重要なものと評価される。

形質発現の過程で遺伝子から転写されたRNAは、修飾、切断、スプライシング等のプロセシングを受けて初めて、機能を持つRNAに成熟する場合が少なくない。近年、プロセシングが機能の発現制御に果たす役割が注目されるに至った。志村君は、大腸菌のrRNA（トランスファーRNAまたは運搬RNA）生合成に関する温度感受性変異体を分離し、高温で蓄積するrRNA前駆体の解析から、染色体上に7個のrRNA遺伝子が連結した構造を取り、この遺伝子から読み取られたrRNA前駆体が段階的にプロセスされて完成したrRNAが生ずることを明らかにした。特にrRNAの5'末端のプロセシングを触媒する酵素RNase Pの形成には、rnpA, rnpBの2種の遺伝子が関与していることを発見したばかりでなく、酵素反応にRNAが関与し、rnpBがそのRNA成分の遺伝子であることを証明し、<sup>377</sup>ヌクレオチドからなるそのRNAの全一次構造ならびに二次構造を決定した。この発見は、後に、この酵素がタン

パク質とRNAの複合体であるはかりでなく、実はRNAだけでも酵素活性を持つという極めて重要な発見の基礎をつくった。さらに酵素活性を担うRNAドメインを明らかにし、プロセシングの逐次的経過などに関して多大の成果を挙げた。これら一連の研究は、最近におけるRNA研究の先駆けとなったものである。

志村君はまた、ニワトリの水晶体で特異的に発現するδークリスタリン遺伝子のエキソン(17個)とイントロン(16個)の全構造を決定した。エキソンはタンパクに転写されるRNAの部分、イントロンはRNAから除かれる部分である。さらに、この遺伝子の5'UTRスプライシング系を開発し、mRNA前駆体の5'端におけるcap構造が最寄りのイントロンでのスプライシングを促進することを明らかにした。また最近、スプライシングにおいてU6 snRNAが反応を触媒する可能性があることを示し、また、スプライシング部位の特異性の決定にエキソンRNAが関与することを明らかにした。

最近の特筆すべき成果としては、ショウジョウバエの性の分化に関する研究が挙げられる。いくつかの遺伝子産物RNAでは、発生段階や細胞分化に依存して、異なったイントロンが除かれ、その結果、異なる成熟RNAがつくられる選択的スプライシングという現象が知られており、発生や細胞分化に重要な役割を果たしていることが知られていた。志村君は、ショウジョウバエの体細胞性分化の機構を詳細に検討し、性の分化が逐次的な選択的スプライシングによることを見いだした。すなわち、(1)X染色体と常染色体との比が1のときSxl遺伝子は雌特異的に発現する。これはSxl RNAから終止コドンを持つ第三エキソンが選択的スプライシングによって除かれ雌特異的なタンパクがつくられるためである。雄ではこのスプライシングは起きず、機能を持つタンパクはつくられない。(2)次いで、雌特

異的なS<sub>2</sub>タンパクは、遺伝学的に下位に位置するtra遺伝子の産物であるtra RNAの第二エキソン前のスプライス部位に結合して、そのスプライシングを阻害し、第二エキソンを除いたスプライシングを活性化してtra<sup>+</sup>遺伝子の雌特異的発現を起こす。(3)さらに雌型のtra<sup>+</sup>遺伝子産物は、tra<sup>+</sup>遺伝子産物と共にさらに下位のdsx遺伝子RNAのエキソン配列に結合し、雌型のスプライシングを促進し、その結果、雌特異的産物がつくられる。機能を持つtra<sup>+</sup>遺伝子の産物をつくれない雄では、これと異なるスプライシングが起き、雄特異的なタンパクができる。これらのことを明らかにした志村君の業績は、選択的スプライシングの制御機構を分子レベルで解明した最初の例であるとともに、体細胞の性決定機構に関して重要な知見を提供するものである。

このように、志村君は常に遺伝現象に密着しつつ、RNAプロセシングに関する緻密な分子生物学的研究を展開することによって、これまで余り注目されなかった転写後の調節という研究に早期に着手し、RNAレベルにおける形質発現の諸段階や、その調節・制御について新分野を開拓し、世界的にも高い評価を得てきた。

また、志村君はシロイヌナズナの花芽の発生と分化の遺伝学的研究でも注目すべき成果を挙げた。