

論文審査の結果の要旨

rRNA 前駆体プロセッシングにおける AAA-ATPase NVL2 による

WDR74 モジュールの機能的制御

Functional Regulation of the WDR74 Module by AAA-ATPase NVL2 in

Pre-rRNA Processing

論文提出者 廣岡 侑也 (Hirooka, Yuya)

本論文はヒトのリボソーム生合成に関する生化学的研究である。リボソームは、タンパク質合成を担う重要な装置であり、細胞の成長、増殖、ストレス応答、老化、さらにはがん化にも深く関わっている。ヒトのリボソーム生合成経路のうち本研究で焦点を当てているのは、60S リボソームサブユニットの成熟に至る初期段階で機能する核小体タンパク質 WDR74 が、rRNA 前駆体プロセッシングを担う RNA エキソソーム複合体および RNA ヘリカーゼ MTR4 と相互作用する段階である。この相互作用では、核小体に局在し、AAA タンパク質ファミリーに属するシャペロン（タンパク質の正しい折りたたみや高次構造変換を助ける分子）様の ATP 加水分解酵素である NVL2 により、ATP 加水分解と共役して構成タンパク質の解離反応が促進される。本論文提出者が所属する研究室の先行研究では、ATP 加水分解能が欠損した変異型 NVL2（以下変異型 NVL2）が、核小体辺縁部および核質において MTR4-エキソソーム複合体上への WDR74 の異常な蓄積を引き起こし、リボソーム生合成過程における rRNA 前駆体のプロセッシング

異常に至ることを報告した。

本研究では、NVL2 がリボソーム生合成経路において果たす分子機能を明らかにするため、共免疫沈降法および液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) 分析により、変異型 NVL2 と選択的に相互作用するタンパク質群を同定した。特に、本研究において WDR74 モジュールと名付けられた複合体の構成因子である 4 つの核小体タンパク質 (RPF1、MAK16、RRP1、および WDR74) が変異型 NVL2 に対して強い結合を示した。WDR74 モジュール構成因子は、変異型 NVL2 の発現により MTR4—RNA エキソソーム複合体との結合が増加した。すなわち、WDR74 モジュール構成因子は、リボソームサブユニット形成および rRNA 前駆体プロセッシングにおいて重要な役割を果たしていることが示唆された。また NVL2 の ATP 加水分解活性により、WDR74 モジュール構成因子は、核小体の中心部から辺縁部へと移動した後に、DFC (Dense Fibrillar Component) とよばれる核小体中心部に近い領域まで送り返されることが示唆された。さらに、NVL2 の機能不全によって引き起こされる MTR4—エキソソーム複合体における WDR74 の異常蓄積に伴い、rRNA 前駆体プロセッシングに必要な MTR4 アダプタータンパク質である PICT1 が MTR4 を適切な空間配置へとリクルートできなくなると考えられた。最後に、WDR74 モジュール構成因子のノックダウンが核小体ストレス応答を誘導し、細胞の老化やがん化の制御に関わるタンパク質 (p53 および p21) の細胞内蓄積を引き起こすことが確認された。特に、RPF1 は p53 非依存的な経路を介して核小体ストレス応答に関与している可能性が示された。WDR74 は多くのがん細胞で高レベルに発現しており、がん特異的変異と予後不良との相関が報告されている。今後、rRNA 前駆体のプロセッシング経路を標的としたがん治療薬の開発が期待される。

以上、審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、
本論文が博士（薬科学）の学位に相当するものであると認める。

令和 7 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

森 田 雄 二 印

副査 明治薬科大学 教授

紀 嘉 浩 印

副査 明治薬科大学 教授

紺 谷 圈 二 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 2 月 28 日

主査（自署）：