



Title	核小体タンパク質Nucleophosminによる液-液相分離を介した核小体形成に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	谷, 愛海
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第15399号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89913">https://hdl.handle.net/2115/89913</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	TANI_Itsumi_review.pdf, 審査の要旨



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 谷 愛海

審査担当者	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	坂口 和靖
	副査	教授	松本 謙一郎
	副査	教授	佐田 和己
	副査	准教授	鎌田 瑠泉

## 学位論文題名

核小体タンパク質 Nucleophosmin による液-液相分離を介した核小体形成に関する研究

核小体は、細胞の核の中に存在する膜のない構造体であり、液-液相分離の原理によって形成される。多くの悪性腫瘍において、核小体の数やサイズの増加が報告されており、核小体は癌の細胞診断における重要な指標の1つとなっている。しかしながら、核小体の形成制御機構は未だ不明な部分が多く、核小体を標的とした新規治療法の開発のためにも、その解明が求められている。本論文では、核小体タンパク質 Nucleophosmin (NPM) を介した核小体形成機構の解明を実施している。

本論文は、全4章より構成されている。第1章では総括的な序論として核小体や液液相分離、核小体タンパク質 NPM などについて概説し、本研究における背景および目的を述べている。

第2章では、NPM のリン酸化による核小体形成制御について解析を実施している。その結果、NPM の Ser4 のリン酸化によって、細胞内における NPM を含む小さな輝点の数が増加し、Thr199 のリン酸化によってその数が減少することを明らかとした。また、細胞内で見られた現象を理解するため、*in vitro* における解析を実施し、NPM の Ser4 のリン酸化によって、NPM の高次多量体の形成が促進し、かつ RNA との phase separation 活性が低下する事、Thr199 のリン酸化によって、NPM の高次多量体の形成が抑制され、RNA との phase separation 活性が増加することを明らかとした。

第3章では、NPM とリボソームタンパク質 uL30 による液滴形成が、核小体形成初期における核発生に重要であることを示している。まず、*in vitro* における解析を実施し、NPM-uL30 は RNA 存在下において液滴が凝集する一方、RNA 非存在下では液滴形成が促進することを明らかとした。また、RNA 非存在下において、NPM のリン酸化ミメティック体-uL30 によっても液滴形成が見られたが、NPM WT よりも小さな液滴が形成されることが示された。さらに、細胞内において、uL30 のノックダウンが核小体数を減少させる一方、NPM の発現量は変化しないことを明らかとし、NPM-uL30 の相互作用が核小体形成を制御していることが示された。以上の結果より、RNA 含量の少ない核小体形成初期において、タンパク質-タンパク質相互作用が重要なファクターであることを示し、核小体形成研究におけるタンパク質間相互作用の解析の重要性を示唆している。

第4章では、本研究の総括的な結論について述べている。NPM のリン酸化による核小体形成制御機構のモデルを提案している。

以上、本論文の研究は、核小体形成メカニズムの解明に新たな知見を与えるだけでなく、核小体を標的とした新規治療法開発への応用に貢献するものであると高く評価される。よって審査員一同は、著者が北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。