

## SRRM4-dependent neuron-specific alternative splicing of protrudin transcripts regulates neurite outgrowth

大西, 隆史

<https://doi.org/10.15017/1806902>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：大西隆史

論 文 名：SRRM4-dependent neuron-specific alternative splicing of protrudin transcripts  
regulates neurite outgrowth

(SRRM4 依存的な protrudin の神経特異的選択的スプライシングは  
神経突起伸長を制御する)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

選択的スプライシングはタンパク質の多様性を生みだし、特に哺乳類の神経組織ではよく観察される。実際、スプライシングをコントロールする多くの因子が神経システムの発達に関与している。これらの因子の中で、SRRM4 は神経突起伸長を含む神経分化における重要な制御因子である。しかしながら、SRRM4 がどのような仕組みで神経突起伸長を制御するのかについては、ほとんど理解されないままである。私は今回、SRRM4 が神経系細胞において、protrudin 遺伝子 (遺伝子名 *zfyve27*) の転写産物のスプライシングを制御していることを示す。SRRM4 は神経特異的に protrudin pre-mRNA のスプライシングを促進し、7 アミノ酸をコードするマイクロエクソン (エクソン L) を選択させることを見出した。生じた産物 (protrudin-L) は神経発生における神経突起伸長を促進する。Neuro2A 細胞において SRRM4 を欠損させると、protrudin mRNA 中のエクソン L の選択が阻害され、神経突起伸長活性の低い、短いタンパク産物 (protrudin-S) が産生される。SRRM4 はエクソン L の直上に存在する UGC モチーフを認識すること、またこの UGC モチーフは、成熟産物におけるエクソン L の選択に必要であることが見出された。エクソン L を Neuro2A 細胞、または胚性幹細胞で除去すると、神経突起伸長は阻害される。私のこれらの結果は、SRRM4 が protrudin 転写産物の選択的スプライシング制御を通じて神経突起伸長をコントロールしていることを示している。