

## 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

(別紙様式2)

氏名	大西 隆史			
論文名	SRRM4-dependent neuron-specific alternative splicing of protrudin transcripts regulates neurite outgrowth			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	福井 宣規
	副査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	吉良 潤一

### 論文審査の結果の要旨

選択的スプライシングはタンパク質の多様性を生み出すメカニズムの一つであり、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する事が知られている。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、ほとんど理解されていない。今回申請者は、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明らかにした。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、その結果生じた産物（protrudin-L）は神経発生における神経突起伸長を促進した。一方、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）が産生された。さらに、SRRM4がエクソン 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を見いだすと共に、エクソン LをNeuro2A細胞、またはES細胞で除去すると、神経突起伸長が阻害されることも明らかにした。以上の成績はこの方面の研究に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。

よって、調査委員合議の結果、最終試験は合格であると判定した。