

The requirement of Mettl3-promoted MYoD mRNA maintenance in proliferative myoblasts for skeletal muscle differentiation

工藤, 健介

<https://doi.org/10.15017/1931755>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士

バージョン：

権利関係：(C) 2017 The Authors. Published by the Royal Society under the terms of the Creative Commons Attribution License

(別紙様式2)

氏名	工藤 健介			
論文名	The requirement of Mettl3-promoted <i>MyoD</i> mRNA maintenance in proliferative myoblasts for skeletal muscle differentiation			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	小川 佳宏
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

論文審査の結果の要旨

筋原性の前駆細胞/幹細胞は、MyoDなどの転写因子の発現維持により、骨格筋への分化能を保持しながら自己複製を繰り返すことがある程度可能である。しかしながら、増殖期の前駆細胞においてMyoDの発現がいかんして維持されているか、そのメカニズムは解明されていない。今回、申請者らは、骨格筋前駆細胞の細胞周期をS期或いはG2期で停止させると、MyoD mRNAが減少して、骨格筋分化が抑制されることを発見した。MyoD mRNAレベルの減少は、RNA代謝の制御への関与が注目されているN6-methyladenineを生成する酵素であるMethyltransferase-like 3 (Mettl3)のmRNAレベルの低下と相関していた。そこで、Mettl3をノックダウンしたところ、MyoD RNAレベルの有意な減少を認めた。その低下は、プロセシング前のMyoD RNAではなくて、プロセシングされたMyoD mRNAの減少に起因していた。m6A-seqによってRNA上のm6Aの分布を網羅的に解析したところ、MyoD mRNAでは5'側非翻訳領域(5'-UTR)がメチル化されていることが判明した。このメチル化部位を含む様々な欠失変異を5'-UTRに導入したところ、MyoD mRNAのプロセシングにおける5'-UTRの重要性が示された。以上の結果は、増殖期の骨格筋芽細胞においてMettl3がMyoDのmRNAレベル維持に必要であることを示したものであり、この方面における意義ある業績と考えられた。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。