

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Study on the physiological significance of macronucleophagy in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
著者(和文)	LIZIYANG
Author(English)	Ziyang Li
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第6号, 授与年月日:2024年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中戸川 仁,岩崎 博史,木村 宏,中村 信大,藤田 尚信
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第6号, Conferred date:2024/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	LI ZIYANG		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	中戸川 仁	教授	審査員	藤田尚信	准教授
	審査員	岩崎博史	教授			
		木村 宏	教授			
中村信大		准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Study on the physiological significance of macronucleophagy in *Saccharomyces cerevisiae*」と題し、以下の4章より構成されている。

第一章「Introduction」では、まず、オートファジーという細胞内の主要な分解経路には、分解対象をオートファゴソームと呼ばれる二重膜小胞内に取り込んだ後に液胞あるいはリソソームに輸送するマクロオートファジーと、液胞あるいはリソソーム膜が陥入して分解対象を直接取り込むマイクロオートファジーがあることを述べ、これらの生理機能と分解対象の選択性について概説している。続いて、本研究の主題であるマクロオートファジーおよびマイクロオートファジーを介した核成分の分解、すなわち、マクロヌクレオファジーおよびマイクロヌクレオファジーについて、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* および哺乳類細胞においてこれまでに明らかにされた分子機構および生理的重要性を包括的に述べている。そして、先行研究により、マクロヌクレオファジーは出芽酵母細胞の窒素源飢餓時の生存に重要であることが明らかにされたものの、その具体的な役割は不明であったことを述べ、これを明らかにする本研究の意義を明確にしている。

第二章「Results」では、マクロヌクレオファジーを欠損した出芽酵母細胞においては、マイクロヌクレオファジーが異常に昂進し、様々な核成分が液胞に輸送されていることを発見し、その詳細を記述している。続いて、マクロヌクレオファジー欠損細胞において、マイクロヌクレオファジーを欠損させると、細胞死がほぼ完全に停止することから、マイクロヌクレオファジーの異常昂進がマクロヌクレオファジー欠損細胞が引き起こす細胞死の主要な要因であることを示している。さらに、マイクロヌクレオファジーを駆動する Nvj1 という核膜タンパク質がマクロヌクレオファジーで分解されること、それ故にマクロヌクレオファジー欠損細胞においては Nvj1 が蓄積し、これがマイクロヌクレオファジーを昂進させる要因の1つとなっていることを示している。また本研究では、培地に pH 緩衝剤を加えて窒素飢餓の間に進行する培地の酸性化を緩和すると、マクロヌクレオファジー欠損細胞の細胞死が抑制されることを発見し、同欠損細胞におけるマイクロヌクレオファジーの異常昂進は、細胞の窒素源飢餓時の低 pH 耐性を低下させることにより細胞死を引き起こす可能性を提示し、実際に、野生型細胞に比べ、マクロヌクレオファジー欠損細胞においては窒素源飢餓下で低 pH ストレス応答経路が活性化していることを示している。さらに、トランスクリプトーム解析により、マクロヌクレオファジー欠損細胞においては、低 pH ストレス応答関連遺伝子以外にも、多くの遺伝子の転写が、マイクロヌクレオファジーの昂進に依存して増減していることを明らかにしている。

第三章「Discussion」では、本研究の結果を総括し、マイクロヌクレオファジーの抑制がマクロヌクレオファジーの重要な役割の一つである、という結論を論理的に導いている。また、本研究は、2つの異なるヌクレオファジー経路の生理的および分子的繋がりを初めて明らかにした点においても、他の生物種におけるオートファジーの研究にも波及する重要な成果であることを述べている。さらに、マイクロヌクレオファジーの異常昂進がどのようにして細胞死に繋がるか、その可能性を議論し、今後の研究の展望について述べている。また、本研究によって得られた成果は、マイクロヌクレオファジーにおける液胞膜の陥入のメカニズムや核内基質選択性の研究にも貢献するものであることを述べている。

第四章「Materials and Methods」では、本研究で用いた実験手法と実験材料の詳細を述べ、他の

研究者による追試実験を可能にしている。

以上を要するに、本論文はオートファジーを介した核成分の分解の生理的意義を明らかにしたものであり、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東京科学大学リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。