

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	出芽酵母における小胞体と核の選択的オートファジーの研究
Title(English)	
著者(和文)	持田啓佑
Author(English)	Keisuke Mochida
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10614号, 授与年月日:2017年9月20日, 学位の種類:課程博士, 審査員:中戸川 仁,岩崎 博史,太田 啓之,駒田 雅之,中村 信大
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10614号, Conferred date:2017/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

オートファジーは真核生物に保存された細胞内成分の分解機構である。オートファゴソームと呼ばれる二重膜構造が分解対象を隔離し、リソソームあるいは液胞と融合することで内容物を分解する。オートファジーは細胞質の一部を無作為に分解する一方で、特定のタンパク質やオルガネラを選択的に分解する。標的に局在化したレセプタータンパク質がオートファジーによる分解の目印となる。レセプターは、Atg11 と相互作用し、Atg11 がオートファゴソーム膜の形成に関わるタンパク質群をリクルートすることで、標的近傍でオートファゴソーム形成が開始される。レセプターは伸張途中のオートファゴソーム膜に存在する Atg8 と相互作用し、標的が選択的にオートファゴソームに隔離される。

多くのオートファゴソームに小胞体 (ER) の断片が含まれることから、ER を標的とする選択的オートファジー (ER ファジー) の存在が示唆されたが、この可能性は検証されていなかった。本研究では、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いて、オートファジーによる ER の分解機構を明らかにすることを目的とした。まず、窒素飢餓条件において、ER ファジーを駆動する未知のレセプターの存在を示唆する結果を得た。Atg8 結合タンパク質を網羅的に決定し、その中から ER ファジーレセプターの同定を試みた。得られた候補タンパク質のうち、2つの機能未知タンパク質に注目し、それぞれを Atg39 および Atg40 と名付けた。ATG39 あるいは ATG40 の欠失により ER ファジーは部分的に欠損し、両者の二重欠失により、ER ファジーはほぼ完全に停止した。Atg39, Atg40 は共に ER に局在する膜貫通型膜タンパク質であり、細胞質ドメインを介して Atg8 および Atg11 と相互作用することを明らかにした。Atg39, Atg40 は、Atg8 や Atg11 との相互作用を介して ER ファジーを駆動すること、オートファゴソーム形成部位に集積し、自身もオートファジーを介して液胞内に輸送されることなどから、両者が共に ER ファジーのレセプターであることを結論付けた。

出芽酵母において ER は、核周囲、細胞質、細胞膜直下の3つの領域に観察される。Atg39 は核周囲の ER に特異的に局在したのに対し、Atg40 は主に細胞質や細胞膜直下の ER に局在した。Atg39, Atg40 はそれぞれが局在する ER 領域の分解を担うこと、すなわち ER 領域ごとに異なるオートファジーレセプターが存在することが明らかになった。電子顕微鏡解析により、Atg39 が分解を担う核周囲の ER は二重膜小胞として、Atg40 が分解を担う細胞質の ER や細胞膜直下の ER はチューブあるいはシート状の断片としてオートファゴソームに取り込まれることを明らかにした。

出芽酵母における核周囲の ER は核膜と同義である。核周囲の ER、すなわち核膜に由来する二重膜小胞の内部には核小体タンパク質など核内のタンパク質が存在した。Atg39 をレセプターとして、核周囲の ER と共に核内の成分も分解されること、すなわちこの現象は又

クレオファジーとも呼ぶべきであることが明らかになった。

Atg40 は、ER 膜の曲率の形成を担うレティキュロン様タンパク質と同様の構造および性質を持つことが示唆された。Atg40 は、Atg8 との相互作用を介して、形成途中のオートファゴソーム膜と接する ER 領域に集積すること、集積した領域で ER の折りたたみや断片化を引き起こす可能性が示唆された。

窒素飢餓条件において、*ATG39* の欠失は核の形態異常や細胞の生存率の低下を引き起こした。*Atg39* をレセプターとする ER ファジー/ヌクレオファジーが窒素飢餓への適応に重要な役割を果たすことが明らかになった。窒素飢餓条件における *ATG40* の欠失は、細胞の生存率に影響を与えなかったが、野生株よりも細胞膜直下の ER の網目構造が密になった。

以上のように、本研究では、2つの新規オートファジーレセプターAtg39 および Atg40 を同定した。これらタンパク質の解析により、ER と核の一部がレセプターを介した選択的オートファジーで分解されることが初めて明らかになった。さらに、ER ファジー・ヌクレオファジーが栄養飢餓への適応に重要な現象であることを明らかにした。出芽酵母において明らかにされた ER ファジー・ヌクレオファジーに関する研究が、今後ヒトを含む他の生物の研究に波及していくことが期待される。