

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	出芽酵母のオートファジーにおける隔離膜前駆体の形成と膜伸張のメカニズムの研究
Title(English)	
著者(和文)	志摩喬之
Author(English)	takayuki shima
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11217号, 授与年月日:2019年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中戸川 仁,山口 雄輝,立花 和則,加納 ふみ,藤田 尚信
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11217号, Conferred date:2019/6/30, 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

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	志摩 喬之	
論文審査員	氏 名	職 名	氏 名	職 名
	主査 中戸川 仁	准教授	藤田 尚信	准教授
	山口 雄輝	教授		
	立花 和則	准教授		
	加納 ふみ	准教授		

本論文は、「出芽酵母のオートファジーにおける隔離膜前駆体の形成と膜伸張のメカニズムの研究」と題し、以下の4章から構成されている。

第1章「序論」では、まず、細胞内の主要な分解システムである“オートファジー”の概要を記している。次に、研究の主たる対象である“オートファゴソーム”の形成に必要なオートファジー関連タンパク質 (Atgタンパク質) の機能や細胞内動態について、現在までに得られた知見を詳説している。さらに、本研究と密接に関係する細胞内膜融合反応を媒介するSNAREタンパク質について述べ、オートファジーとの関係に関する報告をまとめている。最後に、オートファゴソーム形成において、隔離膜 (伸張中のオートファゴソーム中間体) の前駆体の実体およびその形成機構、これに続く隔離膜の伸張過程については多くの基本的問題が残されていることを述べ、本研究の意義を明確にしている。

第2章「結果」では、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いて得られた結果が、第1節「隔離膜前駆体の解析」および第2節「COPII小胞はオートファゴソーム形成における膜供給源の一つである」に分けて記されている。第1節では、Atgタンパク質の1つであるAtg2の欠損細胞において、隔離膜前駆体が蓄積することを発見し、その構成タンパク質および形態的特徴を明らかにしている。さらに、隔離膜前駆体は、数個のAtg9を含むゴルジ体由来の小胞 (以下、Atg9小胞と記す) が融合し、形成されること、この過程には種々のAtgタンパク質が重要であることを示している。また、Atg9小胞に含まれるSNAREタンパク質を3つ特定し、これらがオートファゴソーム形成に重要であることを示し、隔離膜前駆体の形成段間に機能する可能性を示している。さらに、上記3つのSNAREと共に機能するYkt6というSNAREは、Atg9小胞には含まれないが、隔離膜前駆体に多く含まれることを発見し、オートファゴソーム形成の場に局在化したAtg9小胞にYkt6がリクルートされ、Atg9小胞同士の融合が引き起こされるというモデルを提示している。

第2節では、これまでオートファゴソームの形成との密接な関連が報告されてきたCOPII小胞 (小胞体からゴルジ体への輸送小胞) がオートファゴソーム形成における膜の供給源である可能性を検証している。COPII小胞に積荷膜タンパク質Ax12を高度に積み込む実験系を利用して、Ax12が小胞体からCOPII小胞を経て、オートファゴソーム膜上に局在化することを免疫電子顕微鏡解析などにより明確に示し、COPII小胞がオートファゴソーム形成における膜供給源の一つであることを示すことに成功している。

第3章「考察」では、本研究の結果を総括しながら、まず第1節の結果について、隔離膜前駆体の形成メカニズムに関するモデルを提唱し、この過程での各分子の局在化機構や役割、その制御などに関する考察を重ねている。また、Atg9小胞同士の融合を経て隔離膜前駆体が形成されることの意義について議論している。さらに、哺乳類においては細胞膜由来の小胞が融合し、オートファゴソーム前駆体が形成されるとのモデルが提唱されていることに触れ、本研究の結果との関連について考察している。第2節の結果に関しては、これまでの研究においてCOPII小胞以外にも膜の供給源が複数提唱されていることを踏まえ、COPII小胞がオートファゴソーム形成における主要な膜供給源であるかについて、実験系の特性なども加味して考察している。また、COPII小胞は膜伸張のための材料として使用されるのか、あるいは膜伸張に重要な特定のタンパク質や脂質などを供給する役割を担っているのか、といった点についても議論している。さらに、本来ゴルジ体に向かうCOPII小胞がどのようにしてオートファゴソーム形成の場にリクルートされ、隔離膜前駆体あ

るいは隔離膜に融合するのか、そのメカニズムについて、関連する文献を引用しながら考察している。他にも、本研究において得られた結果を基に提示された今後の課題についても述べている。

第4章「材料と方法」では、他の研究者による追試が可能となるよう本研究で用いた実験材料と手法の詳細を述べている。

以上を要するに、本論文は、オートファジーにおける中心的なイベントであるオートファゴソームの形成機構について、これまで未知であった隔離膜前駆体の実体とその形成機構を明らかにし、膜伸張のメカニズムの理解に重要な知見をもたらすものであり、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、東工大リサーチリポジトリ(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。