

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),<br>学位授与機関:東京工業大学,<br>報告番号:甲第11217号,<br>授与年月日:2019年6月30日,<br>学位の種別:課程博士,<br>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),<br>Conferring organization: Tokyo Institute of Technology,<br>Report number:甲第11217号,<br>Conferred date:2019/6/30,<br>Degree Type:Course doctor,<br>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、細胞内成分の主要な分解機構の一つであり、酵母からヒトまで真核生物に高度に保存されている。オートファジーが誘導されると、細胞質に扁平状の「隔離膜」が形成され、これが伸展して袋状となり、最終的には球状となって端が閉じ、二重膜構造であるオートファゴソームが完成する。この過程で、細胞質成分の一部がオートファゴソームに封入される。オートファゴソームの外膜がリソソーム/液胞の膜と融合すると、内容物はオートファゴソームの内膜とともに、リソソーム/液胞内の酵素群によって分解される。オートファジーは、栄養飢餓時には細胞内成分を大規模かつ非選択的に分解するが、ミトコンドリアやペルオキシソーム等のオルガネラや、タンパク質凝集塊、細胞内に侵入した細菌などを特異的に認識し分解する選択的なモードのオートファジーも存在する。オートファジーは近年、発生や分化、老化、抗原提示等の様々な生理機能にも重要であることが明らかとなった。さらには、パーキンソン病やアルツハイマー病、肝疾患等の病気の発症にも深く関与するとの報告が相次ぎ、オートファジーは細胞や個体にとって、広く重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。

オートファゴソームの形成には、19の“コアAtg (autophagy-related)タンパク質”が関与する。唯一の膜タンパク質であるAtg9はゴルジ体由来の直径30～60 nmの単膜小胞（Atg9小胞）に局在し、膜形成のための“核”として機能すると考えられている。これまで当研究室を含む多くの研究室が、Atgタンパク質の解析を中心として、オートファゴソーム膜の形成機構の解明に取り組んできたが、「隔離膜の前駆体はどのようなものか」、「膜伸展における膜の供給源は何であるか」など、基本的な問題が未だ明らかになっていない。最近、当研究室での出芽酵母*Saccharomyces cerevisiae*を用いた研究から、“隔離膜前駆体”と考えられる膜構造が見いだされた。また、最近、膜の供給源として有力な候補であるCOPII小胞（小胞体から形成されるゴルジ体への輸送小胞）を高度に標識する新規手法が開発された。本研究では、このような背景に基づき、「隔離膜前駆体の解析」と「COPII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ことの立証」を目標とした。

隔離膜前駆体の解析については、現在、その全ての結果が未発表であるため、ここで詳細に記載することは控えるが、本研究では、生化学的手法により隔離膜前駆体の単離に成功した。さらに、隔離膜前駆体の構成因子や形態学的特徴を明らかにし、その形成機構に関する知見を得ることに成功した。

また、COPII小胞の積み荷である膜タンパク質を用いてCOPII小胞を高度に標識する新規手法を利用し、この膜タンパク質が、COPII小胞への積み込みに依存して、オートファゴソーム形成の場に局在化し、最終的に隔離膜及びオートファゴソーム膜の一部となることを示した。

以上のように、本研究により、オートファゴソーム形成の初期に生じる隔離膜前駆体の

実体が明らかとなり、その形成機構の理解が大きく進んだ。また、COPII小胞がオートファゴソーム形成における膜の供給源の1つであることを実験的に証明することに成功した。これらの成果をもとに、今後、長らく謎に包まれていたオートファゴソームの形成機構の理解が飛躍的に進展すると期待される。