T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	出芽酵母におけるオートファジーレセプターのリン酸化制御機構に関する解析
Title(English)	
著者(和文)	目黒創太
Author(English)	Souta Meguro
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11721号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中戸川 仁,岩崎 博史,田口 英樹,中村 信大,加藤 明
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11721号, Conferred date:2022/3/26, 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

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（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		目黒　創太	
論文審査 審査員		氏　名	職　名		氏　名	職　名
	主査	中戸川　仁	准教授	審査員	加藤 明	准教授
	審査員	岩崎 博史	教授			
		田口 英樹	教授			
		中村 信大	准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「出芽酵母におけるオートファジーレセプターのリン酸化制御機構に関する解析」と題し、以下の 4 章より構成されている。

第 1 章「序論」では、オートファジーに関してこれまでの研究によって得られた知見を概説している。本研究と直接関連するペルオキシソームおよび核の選択的オートファジー（それぞれ、ペキソファジーおよびヌクレオファジーと呼ばれる）に関しては、*Saccharomyces cerevisiae* に代表される出芽酵母および哺乳類細胞におけるそれぞれの分子機構と生理的重要性を詳細に述べている。さらに、ペキソファジーおよびヌクレオファジーの制御機構について、それぞれの誘導において中心的役割を果たすレセプタータンパク質のリン酸化を介したメカニズムが近年明らかになりつつあることを述べ、その上で、この制御機構にはまだ明らかにすべき問題が残されているとして本研究の目的を明確にしている。

第 2 章「結果」は、「第 1 節 レセプターのリン酸化を介したペキソファジーの制御機構」と「第 2 節 レセプターの脱リン酸化を介したヌクレオファジーの制御機構」から成っている。

S. cerevisiae においては、ペキソファジーレセプターである可溶性タンパク質 Atg36 が Hrr25 によってリン酸化され、Atg36 と Atg11（オートファゴソーム形成に関わるタンパク質を招集するアダプタータンパク質）との相互作用が増強されることでペキソファジーが活性化されることが示されていた。第 1 節では、この Atg36 の Hrr25 によるリン酸化がペルオキシソーム膜タンパク質である Pex3 によって活性化されることを発見し、そのメカニズムを解析している。また、Pex3 と相互作用せず細胞質に存在する Atg36 はプロテアソームによる分解を受けやすいことを見いだしている。

ヌクレオファジーレセプターである Atg39 も Hrr25 によってリン酸化される。このリン酸化も Atg39 と Atg11 との相互作用を促進することによりヌクレオファジーを活性化する。第 2 節では、Atg39 の脱リン酸化に関与するホスファターゼとして Ppg1 を同定している。質量分析の結果を基に、Ppg1 によって脱リン酸化される Atg39 のセリン残基を特定し、Ppg1 はこれらのセリン残基の脱リン酸化を介して Atg39 と Atg8（形成中のオートファゴソーム膜に局在するタンパク質であり、レセプターと Atg8 との相互作用を介して分解対象が効率良くオートファゴソームに取り込まれる）との相互作用を減弱することを示している。

第 3 章「考察」では、上記の結果を要約しながら、ペキソファジーおよびヌクレオファジーの制御機構について考察している。

ペキソファジーの制御機構については、本研究結果に基づき、Pex3 は Atg36 のリン酸化促進と分解抑制を介して、Atg36 のレセプター活性をペルオキシソームに限局しているとのモデルを提唱している。また、*S. cerevisiae* 以外の出芽酵母や哺乳類において報告されているペキソファジーの制御機構と本研究によって明らかとなった *S. cerevisiae* における制御機構を比較し、考察している。

ヌクレオファジーの制御機構については、Ppg1 の欠損によってヌクレオファジーを介した核タンパク質の分解に大きな変化は見られないが、ヌクレオファジーに伴う Atg39 自身の分解が促進されたことから、Ppg1 による Atg39 の脱リン酸化はオートファゴソームへの Atg39 の取り込み量を制御する働きがあると推察している。また、Ppg1 がミトコンドリアの選択的オートファジーの制御に関与するとの報告を受け、そのメカニズムの違いなどを考察している。Ppg1 による Atg39 の脱リン酸

化を介したヌクレオファジー制御の生理的意義の解明など、今後の課題についても述べ、本研究で得られた成果は、他の生物種における様々な選択的オートファジーの制御機構や生理的意義を研究する上で重要な指針となると述べている。

第 4 章「材料と方法」では、本研究に示されている実験を他の研究者が再現・追試できるよう、用いた実験手法と実験材料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を介したオルガネラ分解を制御する新たなメカニズム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。