

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	オートファジーによるグリコーゲン分解の分子機構
Title(English)	
著者(和文)	磯田隆宏
Author(English)	Takahiro Isoda
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12835号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:岩崎 博史,田口 英樹,中戸川 仁,藤田 尚信,加納 ふみ
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12835号, Conferred date:2024/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	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	磯田 隆宏	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 岩崎 博史	教授	藤田 尚信	准教授
	加納 ふみ	教授		
	中戸川 仁	教授		
	田口 英樹	教授		

本論文は「オートファジーによるグリコーゲン分解の分子機構」と題し、全4章より構成されている。

第1章「序論」では、オートファジーの概要について述べている。まず、栄養飢餓時等に誘導される非選択的な分解機構である“バルクオートファジー”を概説している。続いて、バルクオートファジーとは対照的な、特定の基質を選択的に分解するオートファジー経路である“選択的オートファジー”のメカニズムについて、酵母での知見を中心に述べている。選択的オートファジーには、レセプターと呼ばれる一群のタンパク質が必要であり、レセプターとAtg11が結合することで各基質の周辺でオートファゴソームの形成を可能とするとともに、形成途上のオートファゴソーム膜である隔離膜に局在するAtg8とレセプターが結合することで、基質を隔離膜にアンカーし、選択的な分解を可能にしていることを説明している。また、このようなオートファジー基質の選択性は、特定のオルガネラやタンパク質を中心として報告されているが、一方で、オートファジーの基質についての全体像は未だ明らかにされておらず、未知の選択性付与のメカニズムや未同定の選択的基質の存在、分解されにくい細胞内成分の有無やそのメカニズム等、未解明な点が多く残されていると述べている。そのうえで、オートファジーの基質選択性に関する新たな特性の解明という本研究の目的を述べ、オートファジーの基質のプロテオーム解析によりその課題にアプローチすることを示している。

第2章「結果」では、最初に、オートファジーの基質のプロテオーム解析の結果から、グリコーゲンを本研究の中心的な対象とすると述べている。そして、電子顕微鏡解析やイムノブロットング、蛍光顕微鏡解析等を組み合わせることで、グリコーゲンやグリコーゲンに結合するグリコーゲン代謝関連酵素が、窒素源飢餓時のバルクオートファジーの基質となりにくい細胞内成分であることを示している。一方で、長時間の飢餓時にはグリコーゲンやグリコーゲン代謝関連酵素の分解が起こることを示している。この分解には、Atg8のレセプターとの結合部位が重要な働きをしていることから、長時間飢餓時にレセプターを介したグリコーゲンの選択的オートファジーが誘導されることを示している。この現象に対して、新たな選択的オートファジーとしてグリコファジーを提唱している。更に、グリコファジーに必要な遺伝子の探索から、これまで機能未知ORFであったYIL024Cがグリコファジーを正に制御する因子であることを発見し、ATG45と命名している。Atg45のグリコーゲンやAtg8との結合解析から、Atg45がグリコーゲンとAtg8の両方に結合することを示し、また、Atg45上の各々の結合部位を同定しており、これらの結果から、Atg45がグリコファジーレセプターとして機能すると結論付けている。更に、Atg45はAtg8への結合領域とは別領域で、脂質膜へ結合することも示している。これらの結果から、Atg45が、グリコーゲンと結合すると共に、Atg8および脂質膜との結合を介して隔離膜に強く結合し、グリコファジーレセプターとして機能することを提唱している。本章の最後では、胞子形成時にはグリコファジーが強く誘導されることを見出すとともに、*atg45*欠損株と野生株の胞子形成時の細胞内グリコーゲン量の比較や電子顕微鏡による解析から、グリコファジーがグリコーゲンの分解ではなく、むしろ液胞でのグリコーゲン貯蔵に重要である可能性について論じている。

第3章「考察」では、上記の結果を総括して、オートファジー基質のプロテオーム解析の手法としての妥当性や、グリコファジーにおけるAtg45の分子機能や制御機構、グリコファジーがAtg11に強く依存しない理由、グリコファジーの生理的意義、グリコーゲンがバルクオートファジーによる分解を受けにくい理由等について、様々な視点から考察している。

第4章「実験手法」では、本研究で行った実験の手法および使用した試料、試薬、装置に関して詳細に記載している。

以上を要するに、本論文は酵母におけるグリコファジーの制御因子であるAtg45を同定し、その分子機構を明らかにし、さらにグリコファジーの生理的意義に関しても考察したものであり、理学的に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。