SURE 静岡大学学術リポジトリ
Shizuoka University REpository

Analysis of autophagy induction in budding yeast

メタデータ	言語: en 出版者: Shizuoka University 公開日: 2015-12-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Akter, MST Yeasmin メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.14945/00009293

（課程博士・様式９）　　審　査　要　旨

専攻　バイオサイエンス　学籍番号　55244017　学生氏名　Akter MST Yeasmin

論文題目　Analysis of autophagy induction in budding yeast

（出芽酵母におけるオートファジー誘導の解析）

本博士論文は、モデル生物である出芽酵母を用いてオートファジー誘導に関与するタンパク質脱リン酸化酵素を同定した研究報告である。細胞質成分をリソソーム（液胞）で大規模に分解するオートファジーは栄養のリサイクル、および細胞内環境の維持に重要であり、栄養源がある場合にはTORC1 (target of rapamycin complex 1)キナーゼにより Atg13タンパク質がリン酸化されることでオートファジーが抑制される。しかし、栄養源飢餓時にAtg13を脱リン酸化しオートファジーを促進する脱リン酸化酵素は同定されていない。申請者はこの同定を目的に研究を行った。

まず、オートファジー誘導に欠損をもつ脱リン酸化酵素遺伝子の欠損株を網羅的にスクリーニングし、TORC1 阻害剤であるラパマイシン処理後にオートファジーの起点と考えられている pre-autophagosomal structure (PAS)の形成が顕著に抑制される *ppz1Δ*, *pph22Δ*, *pph3Δ*, *ptc4Δ*, *siw14Δ*, *yvh1Δ*と *msg5Δ*の 7 株を同定した。しかし、驚いたことに、TORC1 不活性化によるオートファジー誘導はこれら 7 株で顕著な抑制は認められなかった。このことから、PAS 形成はオートファジー時には必要ではあるものの、野生株ではオートファジーに対して過剰量の PAS が形成されている可能性を明らかにした。

脱リン酸化酵素の遺伝子単独破壊によりオートファジーが抑圧されなかったことから、複数の脱リン酸化酵素が重複して Atg13 の脱リン酸化を介してオートファジーの誘導を促進している可能性が示唆された。これを検証するため、申請者は次に *pph21Δ pph22Δ*の二重破壊株でオートファジー誘導の検証を行った。Pph21 と Pph22 は PP2A (protein phosphatase 2A)を構成する重複したホモログであり、TORC1 によるリン酸化を脱リン酸化すること、TORC1 不活性化で活性化することが既に知られていた。その結果、この PP2A 二重破壊株では、TORC1 不活性化後のオートファジーの誘導が顕著に抑制されることを見出した。さらに、TORC1 不活性化後の Atg13 の脱リン酸化、Atg1 のリン酸化、PAS 形成の全てが PP2A 破壊株で抑制されることを明らかにした。これらの事実は、PP2A が TORC1 不活性化後の Atg13 の脱リン酸化を介してオートファジーを促進することを示す。加えて、PP2A の制御サブユニットである Cdc55 と Rts1 のどちらか一方が存在すればオートファジー誘導が起ったことより、PP2A-Cdc55 と PP2A-Rts1 がオートファジー誘導に関して重複した機能の有することを明らかにした。

本研究は、出芽酵母を用いてオートファジー誘導に必要な脱リン酸化酵素を初めて同定した点で重要で、その研究内容の一部は申請者が第一著者の論文として既に国際的英文雑誌に受理され、掲載の予定である。以上のことから、本論文は博士（理学）の学位を授与するに値するものと認められる。