

The peroxin Pex14p is the key component for
coordinated autophagic degradation of mammalian
peroxisomes by direct binding to LC3-II

蔣, 李

<https://doi.org/10.15017/1485058>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名	蔣 李		
論 文 名	The peroxin Pex14p is the key component for coordinated autophagic degradation of mammalian peroxisomes by direct binding to LC3-II (ペルオキシソーム形成因子 Pex14 p はオートファジー因子 LC3-II との直接結合により哺乳類ペルオキシソームの統合的オートファジー分解を担う基本因子である)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 田村 茂彦
	副 査	九州大学	教授 近藤 久雄
	副 査	九州大学	教授 久下 理 (理学府)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ペルオキシソームはほぼ全ての真核生物に存在する細胞内小器官であり、エーテルリン脂質プラスマローゲンの生合成、極長鎖脂肪酸の β 酸化やドコサヘキサエン酸(DHA)の合成などの脂質代謝をはじめ多くの代謝機能を有し、その障害は Zellweger 症候群など遺伝性の致死疾患いわゆるペルオキシソーム欠損症をもたらす。また、ペルオキシソームはペキソファジーと呼ばれる分解システムおよび膜の伸長化・切断を経た分裂・増殖システムを経ることで恒常的にその数や機能の制御を行っている。本申請者は下記の項目から、ペルオキシソーム分解つまりペキソファジーの分子機構の研究を遂行した。

ペルオキシソーム形成を担う因子 (ペルオキシシン) の中でも、Pex14p はペルオキシソーム移行シグナルタイプ 1 の受容体である Pex5p の膜上ドッキングタンパク質であり、ペルオキシソーム膜透過輸送装置複合体の主要な構成因子である。また、哺乳動物由来の培養細胞では、培養液から血清を除去することにより飢餓条件とすることで実験的にペルオキシソーム分解、つまりペキソファジーを誘導することができる。CHO-K1 細胞を飢餓条件下で培養すると、Pex14p はオートファゴソーム形成に必須な膜結合型の LC3 である LC3-II と結合し、ペキソファジーにおいて重要な役割を果たしていることが既に明らかにされている。しかしながらペルオキシソーム膜透過輸送に関わる Pex14p と LC3-II の相互作用の役割を含め、ペキソファジーの分子メカニズムについてその全容は殆ど解明されていない。

本申請者はまず、LC3-II と Pex14p の相互作用を解析するため、LC3-II を *in vitro* にてホスファチジルエタノールアミンと結合させる実験系を確立した。つまり LC3-II のカルボキシル末端側グリシンを露出させたリコンビナントタンパク質をホスファチジルエタノールアミン(PE)を含んだリポソームと ATP 存在下で、ヒト Atg7、Atg3 にて処理を行った。こうして得られた LC3-II は Pex14p と直接結合することができ、その結合領域は Pex14p の膜貫通ドメインであることを示した。このとき Pex5p は LC3-II と競合的に結合することを見いだしており、つまり飢餓条件下でない場合は Pex14p は LC3-II ではなく Pex5p と優先的に結合することを示唆している。また、PTS1 タンパク質輸送に障害を持つ Pex5p 変異体は飢餓条件下において Pex14p への結合能が失われることを明らかにし、飢餓条件下では Pex14p は LC3-II と優先的に結合するようになることを示唆した。

次に、オートファジーに関与し基質受容タンパク質のひとつと考えられる **NBR1** に着目し、この因子は飢餓条件下で **Pex14p** と **LC3** に相互作用することで、ペルオキシソーム分解に関与することを明らかにした。本申請者はこれらの結果をもとに、**Pex14p** がペルオキシソームマトリックスタンパク質の膜透過輸送を主体的に担うとともに、細胞内外からのシグナルに応答した **Pex5p** 結合能の制御からペルオキシソーム機能の亢進またはペキソファジーの誘導による分解・抑制を担うという二面的な役割を果たすことを示すことができた。したがって、本研究の成果はペルオキシソーム機能の制御、とりわけペキソファジーの分子メカニズム解明において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認められる。