

Crosstalk Between Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System in the Silkworm, *Bombyx mori*

季, 明明

<https://hdl.handle.net/2324/1807118>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏名	季 明明		
論文名	Crosstalk Between Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System in the Silkworm, <i>Bombyx mori</i> (カイコにおけるオートファジーとユビキチン-プロテアソームシステムのクロストーク)		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 日下部 宜宏
	副査	九州大学	教授 飯田 弘
	副査	九州大学	准教授 伴野 豊

論文審査の結果の要旨

本論文は、カイコのオートファジー因子をコードする遺伝子群の解析を通じて、昆虫におけるオートファジーの特異性とユビキチン-プロテアソームシステムのクロストークについての解析を行ったものである。オートファジーとユビキチン-プロテアソームは、共に、細胞に必須の恒常性維持機構として、種を超えて保存されている。両システムは、細胞内のタンパク質やオルガネラの分解・再利用に独立して機能していると考えられてきたが、近年では両者の間に密接なクロストークがあることが報告されている。

本研究では、まず、オートファジーの主要因子である Atg8 に着目した。Atg8 には、ヒトでは一部の機能を重複した7種のホモログが知られているが、カイコには1種しか存在しない上、その機能阻害は致死的である。細胞生物学的解析、および分子遺伝学的解析により、カイコ Atg8 は、フォスファチジルエタノールアミン (PE) 化修飾を受け、細胞質内の膜状の構造体に局在すること、Atg4b が Atg8 の PE 化とそのリサイクルを担っていることを明らかにした。さらに、カイコにおけるオートファジーの進行をモニターするために、Flag-BmAtg8-PE および、EGFP-BmAtg8 を導入した2種のカイコ由来遺伝子組換え細胞を樹立した。オートファジー顆粒の形成を簡便に追跡できるこれらの細胞を用いて、プロテアソーム阻害剤として知られる MG132 により、顆粒形成が阻害されることを見出した。

次に、Atg8と同様にオートファジーマーカー因子として知られる p62 についても、オートファジーとユビキチン-プロテアソームシステムのクロストークにおける役割について解析を行った。まず、カイコより p62 をクローニングし、Atg8 と同様のモニターシステムを構築したところ、カイコ p62 は、p62 body と呼ばれる大小2種の顆粒状構造を形成すること、その相違は、p62 の PB1 および UBA ドメインに依存していることを明らかにした。また、p62 は、UBA ドメインを介してユビキチン化タンパク質に結合することにより、p62 body を形成すること、AIM モチーフを介して Atg8 と相互作用し、この相互作用が p62 を含む構造体のオートファジーによる分解に重要であることを明らかにした。興味深いことに、プロテアソーム因子である Rpt1 と Rpn10 も p62 を含む構造体のオートファジーによる分解に重要であり、特に、Rpt1は p62 bodyの形成にも重要な役割を果たしていた。

以上要するに、本論文は、限られた数の因子でオートファジー経路を保存しているカイコを材料に用いて、未解明な部分が多く残されていた高等真核生物のオートファジーとユビキチン-プロテアソームシステムのクロストークを担うタンパク質の分子構造や分子間相互作用の概要を明らかにしたもので、昆虫ゲノム科学、特に昆虫における生体高分子の恒常性維持機構の理解に寄与する優れた業績である。よって、本論文は博士（農学）の学位に値すると認める。