

mTORC2 suppresses cell death induced by hypo-osmotic stress by promoting sphingomyelin transport

小野, 由美子

<https://hdl.handle.net/2324/4795531>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	小野 由美子		
論 文 名	mTORC2 suppresses cell death induced by hypo-osmotic stress by promoting sphingomyelin transport (mTORC2はスフィンゴミエリン輸送を促進することにより、低浸透圧ストレスによる細胞死を抑制する)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 池ノ内 順一
	副 査	九州大学	教授 齋藤 大介
	副 査	フランス国立衛生医学研究所	
		リサーチディレクター	小林 俊秀

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、上皮細胞のアピカル膜に豊富に存在するスフィンゴミエリンの細胞内輸送を制御する分子機構の解明に関する内容である。本研究では、スフィンゴミエリンに特異的に結合するシマミミズ *Eisenia foetida* の体腔液由来タンパク質である *Lysenin* を改変して、アピカル膜へのスフィンゴミエリンの輸送過程を可視化するためのプローブを作出した。次に、スフィンゴミエリンの形質膜への輸送の制御に関わるシグナル伝達経路の同定を行う目的で、このプローブを安定発現する細胞に対して、輸送過程を障害する化合物のライブラリースクリーニングを行った。その結果、細胞内にスフィンゴミエリンの輸送小胞の蓄積をもたらす化合物として、*Torin-1* と *Ku-0063794* を同定した。これらの化合物はいずれも mammalian target of rapamycin (mTOR) に対する阻害剤であることから、mTOR complex (mTORC) 経路がスフィンゴミエリンの輸送に関与することが示唆された。mTORC は mTOR キナーゼ以外の構成タンパク質群の違いによって mTORC1 と mTORC2 の 2 種類存在することが報告されている。そこで、各 mTOR 複合体のキナーゼ活性に必須の足場タンパク質である Raptor (mTORC1) と Rictor (mTORC2) をそれぞれノックダウンした細胞を樹立した。Rictor ノックダウン (Rictor KD) 細胞のみ、mTOR に対する阻害剤で処理した細胞と同様の表現型を示したことから、mTORC2 経路がスフィンゴミエリンの細胞内輸送過程を制御すると結論した。さらに mTORC2 経路の下流において小胞輸送を制御する低分子量 G タンパク質 *Rab35* が活性化し、スフィンゴミエリンの輸送を促進することを見出した。

最後に、mTORC2 経路によって制御されるスフィンゴミエリンのアピカル膜への輸送機構の生理的な役割について検討を行った。上皮細胞は体表や臓器の表面に位置し、様々な浸透圧溶液に曝されている。特に消化管の上皮細胞は、アピカル膜側の管腔を流れる唾液 (30 mOsm/L) や真水などの極めて浸透圧の低い溶液に曝されている。低浸透圧溶液に曝された上皮細胞では、アピカル膜が拡大することによって細胞の容積を増加し、水分子の流入による膨圧を和らげて、細胞膜の破裂による細胞死を回避していることを見出した。このようなアピカル膜の拡大に、mTORC2-Rab35 経路が必要不可欠であることを見出した。

以上のことから、本研究によって上皮細胞のスフィンゴミエリンの輸送に関わる分子機構として、mTORC2-Rab35 経路を同定した。さらに、この経路を介したスフィンゴミエリンの輸送は、上皮細胞が低浸透圧ストレスに対する細胞死を回避する上で必須であることが示された。

よって、本論文は博士 (理学) の学位論文に値するものと認める。