

Regulation of phosphatidylserine decarboxylase abundance in the ER and mitochondria

藤井, 悟

<https://hdl.handle.net/2324/6787417>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名	藤井 悟		
論 文 名	Regulation of phosphatidylserine decarboxylase abundance in the ER and mitochondria (小胞体とミトコンドリアにおけるホスファチジルセリン脱炭酸酵素量の調節)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 久下 理
	副 査	九州大学	教授 堀 雄一郎
	副 査	九州大学	教授 野瀬 健 (基幹教育院)
	副 査	九州大学	准教授 松島 綾美
	副 査	九州大学	助教 宮田 暖

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

細胞は、細胞膜という生体膜により外界との境界を形成しており、細胞内の様々なオルガネラも生体膜で区画化されている。生体膜はまた、これらオルガネラを区画化する役割を持つのみではなく、細胞の生命活動維持に必要なほとんどすべての基本化学反応、すなわち、高分子合成、エネルギー産生、選択的物質透過、情報伝達などが行われる場であり、その形成・維持機構の解明は、現代生命科学の重要な研究課題の一つである。生体膜の基本骨格は脂質二重層であり、その主要構成成分はリン脂質である。この脂質二重層の形成・維持に関しては、現在でもなお解明すべき基本的で重要な課題が残されており、その中で特に重要な課題は、i) 各生体膜のリン脂質の含量・組成の制御機構の解明と ii) リン脂質の細胞内移動メカニズムの解明と思われる。

リン脂質はその極性基の違いにより様々なクラスに分類され、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルセリン (PS) などが存在する。本研究者は、これらリン脂質の中で、オートファジーや膜融合などの細胞内プロセスに関与し、細胞増殖に必須な PE に着目し、その生合成を真核生物の最も単純なモデルである出芽酵母を用いて詳細に解析した。出芽酵母では、PE は大きく分けて 2 つの経路によって生合成されている。培地中のエタノールアミン (Etn) を前駆体とするケネディ経路と、細胞内に存在するホスファチジルセリン (PS) の脱炭酸による PS 脱炭酸経路である。PS 脱炭酸経路には、ミトコンドリアに局在する PS 脱炭酸酵素 1 (Psd1) あるいはエンドソームに局在する PS 脱炭酸酵素 2 (Psd2) が働く 2 つの経路が存在するが、大部分の PS 脱炭酸による PE 合成は Psd1 が担っている。一方最近、この Psd1 が、ミトコンドリアに加え、その極一部が小胞体にも局在することが報告され、PE の生合成や代謝について再考する必要に迫られていた。

そこで本研究者は、Psd1 依存的な PE 生合成経路を詳細に解析した。まず初めに本研究者は、遺伝学的スクリーニングにより、Psd1 依存的 PE 合成に関連する新たな因子として小胞体膜タンパク質 Ice2 を同定した。Ice2 欠損酵母では①生育の低下②Psd1 依存的な PE 合成の低下③小胞体およびミトコンドリアに局在する Psd1 量の低下が示された。一方で、Psd1 がミトコンドリアのみに局在するように変異を加えた酵母では、Ice2 の欠損による生育低下及び Psd1 依存的な PE 合成低下は示されなかった。これらのことから、Ice2 が小胞体膜に局在する Psd1 を介した PE 生合成に関

与し、小胞体での PE 合成が生育に重要であることが示唆された。さらに本研究者は、Ice2 が小胞体のホスファチジン酸 (PA) の量をネガティブに制御する因子であることをヒントにし、Ice2、Nem1、Pah1、Dgk1 など様々なタンパク質でその量が制御される小胞体膜 PA と Psd1 との結合が小胞体膜に局在する Psd1 量の調節に重要であることを明らかにした。本研究者はまた、小胞体膜 Psd1 がミトコンドリア内膜に局在する Psd1 と比較して、その分解速度が著しく速いことを見出し、この分解が小胞体膜タンパク質 Hrd1 に依存した小胞体関連分解 (ER associated degradation : ERAD) により行われていることを明らかにした。加えて、Psd1 のミトコンドリアへの取り込みには Djp1 シャペロンが関与しており、Djp1 の欠損により小胞体に局在する Psd1 が増加することも明らかにした。

以上のように本研究者は、小胞体に局在するホスファチジルセリン脱炭酸酵素 Psd1 の機能の重要性を明らかにすると共に、Psd1 の小胞体とミトコンドリアへの分布を制御する様々な因子を見出した。これら研究成果は、脂質生化学の発展に大きく貢献するものであり、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る。