

チョードリー アビジット 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Two Cdc48 cofactors Ubp3 and Ubx2 regulate mitochondrial morphology and protein turnover

(Cdc48 の2つの補因子 Ubp3 と Ubx2 はミトコンドリアの形態とタンパク質分解を制御する)

ミトコンドリアは、細胞内外の環境やエネルギー代謝などにより、その形態を大きく変化させる動的なオルガネラである。ミトコンドリアの形態は、融合と分裂のバランスにより調節されており、酵母においてミトコンドリアの融合には GTPase の一種である Fzo1 が重要であることが知られている。また、AAA 型分子シャペロンである Cdc48 は、ミトコンドリアの融合と Fzo1 のタンパク質分解に関与していることが報告されている。しかし、Cdc48 が機能するにはどの補因子が結合するかが重要であるが、ミトコンドリアの形態制御に関与する補因子は不明である。そこで申請者は、Cdc48 のミトコンドリア形態制御に関与する補因子の同定とその分子機構の解明を目的として本研究を実施した。

まず、各補因子が欠損した酵母株に mito-GFP を発現させ、ミトコンドリア形態に異常が認められる補因子欠損株を同定した。その結果、*ubp3* を欠損させた酵母では、分裂したミトコンドリアが多く観察された。また各補因子欠損株をグルコース培地およびラクテート培地で培養すると、いずれの培地においても、*ubp3* ならびに *ubx2* 欠損株の成長が野生株よりやや遅かった。次に *ubp3* ならびに *ubx2* 欠損株における Fzo1 タンパク質分解について検討した。*ubp3* 欠損は Fzo1 タンパク質分解に影響を及ぼさなかったが、一方、*ubx2* 欠損株では Fzo1 の分解が抑制された。Fzo1 は多量体を形成しミトコンドリアの融合を制御しているため、*ubp3* ならびに *ubx2* 欠損株における Fzo1 多量体形成について、密度勾配遠心分離法を用いて検討した。その結果、*ubx2* 欠損株では野生株のピーク分子量より分子量が大きい位置にピークを認めた。ごく最近 Cdc48 によるミトコンドリアの融合制御は、Fzo1 のユビキチン化制御を担う脱ユビキチン化酵素である Ubp12 と Ubp2 のタンパク質分解制御によることが報告された。そこで申請者は、*ubp3* ならびに *ubx2* 欠損株における Ubp12 および Ubp2 のタンパク質分解について検討した。その結果、*ubp3* 欠損株では Ubp12 のタンパク質分解が抑制された。一方、*ubx2* 欠損株では Ubp2 のタンパク質分解が促進された。以上の研究結果より、申請者は、Cdc48 は Ubp3 もしくは Ubx2 を補因子として Fzo1 分解を制御することにより、ミトコンドリアの形態を制御していると結論づけた。

審査では、スクリーニングを行った補因子の選択理由、各種培地を用いた理由、Fzo1 のユビキチン化の有無およびユビキチン化部位、Cdc48 結合タンパク質の機能、Cdc48 によるオートファジー制御機構、Cdc48 の細胞内局在化制御機構、Cdc48 によるミトコンドリア分裂制御の可能性などについての質疑がなされ、申請者より適切な回答がなされた。

本研究は、Cdc48 によるミトコンドリア形態制御に関連する補因子を同定したものであり、医学および生命科学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一 仁