



Title	The novel role of Ninjurin1 in V-ATPase assembly and lysosomal repair upon damage
Author(s)	佐伯, 麻里花
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101884
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (佐 伯 麻 里 花)

論文題名

The novel role of Ninjurin1 in V-ATPase assembly and lysosomal repair upon damage
(リソソーム損傷時のV-ATPaseの会合およびリソソーム修復におけるNinjurin1の新規機能)

論文内容の要旨

Lysosomes are crucial digestive organelles and signaling hubs essential for maintaining cellular homeostasis. Leakage of lysosomal contents due to membrane damage induces inflammation, oxidative stress, and cell death. Therefore, lysosomal integrity is fundamental to cellular function; consequently, cells have evolved multiple mechanisms to address lysosomal damage, collectively termed lysosomal damage responses. One of the mechanisms is ESCRT-mediated microautophagy of damaged lysosomes (called “microlysophagy”). Lysosomal recruitment of ESCRT is triggered by the lipidation of GABARAP family proteins (GABARAPs), which is dependent on ATG16L1-ATG5-ATG12 E3-like ligase complex. ATG16L1 is recruited to the damage sites via direct interaction with V-ATPase V₁ subunit, yet the detailed regulatory mechanisms are still unclear.

In this study, I identified a novel role of Ninjurin1 (NINJ1) in lysosomal damage responses. I discovered that NINJ1 localizes on lysosomes in addition to the plasma membranes, functioning in membrane damage repair mediated by the ESCRT machinery. NINJ1 is required for the localization of the ATG16L1-ATG5-ATG12 complex to damaged lysosomes by interacting with V-ATPase, enabling non-canonical lipidation of GABARAP proteins (known as CASM, conjugation of ATG8 to single membrane). Its function in V-ATPase assembly is crucial for both membrane repair and managing lysosomal stress. With growing interest in the role of NINJ1 in inflammatory processes, and considering that lysosomal integrity is intrinsically linked to inflammation and cell death, our findings offer a new perspective on NINJ1's inflammatory responses.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (佐 伯 麻 里 花)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	甲斐 歳恵
	副 査	教授	池田 史代
	副 査	教授	深川 竜郎
	副 査	教授	野田 健司
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>リソソーム膜が損傷すると内部の分解酵素やCa²⁺などが漏出し、炎症や細胞死を引き起こす。このため、細胞には損傷を修復する複数の機構（リソソーム損傷応答）が備わっている。本論文は、その分子機構解明を目指した研究であり、筆者らは独自のスクリーニングによりNINJ1を同定し、これがミクロファージによる膜修復に関与することを示した。損傷によりリソソーム内のpHバランスが崩れると、V-ATPaseの会合が促進され、一連のカスケードを介してミクロオートファジーが誘導されるが、NINJ1はこのV-ATPaseの会合を調節することを明らかにした。NINJ1の形質膜における研究は進んでいるが、本研究はリソソームにおける新たな機能を示し、その新規性が評価された。さらに、NINJ1の炎症応答に関する新たな視点を提供する意義を持つ。よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、剽窃等のチェックは“iThenticate 2.0”を用いて完了している。</p>			