



Title	Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation
Author(s)	村川, 智一
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53916
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

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	村川 智一
論文題名 Title	Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation (Bcl-2-like protein 13はAtg32の哺乳類細胞ホモログであり、マイトファジーとミトコンドリア分裂を誘導する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
ミトコンドリアは外的ストレスによって傷害を受けた結果、活性酸素種等を細胞質へ漏出し細胞傷害を与える。細胞生存のため傷害ミトコンドリアは選択的オートファジーであるマイトファジーによって除去される必要があるが、その機能異常は種々の変性疾患の原因となる。酵母においてAutophagy-related 32 (Atg32)がマイトファジーに必須のレセプター分子として同定されており、哺乳動物細胞においてはParkinが関与する神経細胞のマイトファジーが詳しく研究されている。しかし、Parkinを発現しない他の多くの細胞でもマイトファジーが誘導されることから、他のマイトファジー分子機構の存在が示唆される。これまでAtg32の哺乳動物細胞における機能的ホモログは報告されておらず、本研究ではAtg32の哺乳動物細胞ホモログを同定し機能解析を行うことを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
哺乳動物細胞におけるマイトファジーレセプターがAtg32と共通の分子的特徴 (①ミトコンドリアへの局在 ②WXXL/I (LC3-interacting region (LIR)) を有する ③1回膜貫通蛋白 ④酸性アミノ酸のクラスター配列を有する) を有していると仮定し、網羅的解析によりBcl2 like protein 13 (Bcl2-L-13) を候補分子として同定した。HEK293細胞におけるBcl2-L-13過剰発現により、ミトコンドリア分裂とマイトファジーが誘導された。Bcl2-L-13によるミトコンドリア分裂誘導には、Bcl2-L-13の4か所のBcl-2 homology domainが必須であった。Bcl2-L-13はLIRを介してオートファジーの中心実行分子であるMicrotubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) と結合し、マイトファジー誘導にはLIRが寄与していた。Bcl2-L-13は既知のミトコンドリア分裂必須分子であるDynamin-related protein 1 (Drp1) の発現抑制下でもミトコンドリア分裂を誘導し、Parkin非発現細胞においてもマイトファジーを誘導した。 また、マイトファジー誘導刺激であるCarbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP) 添加によりBcl2-L-13の蛋白質発現量は増加し、siRNAによるBcl2-L-13の発現抑制によりCCCP誘導性のミトコンドリア分裂及びマイトファジーは抑制された。LIR近傍のセリン残基変異体では、ミトコンドリア分裂及びマイトファジーの誘導が抑制された。以上よりタンパク質発現量の増加及びリン酸化がBcl2-L-13の活性化機構であることが示唆された。さらに、Atg32欠損酵母株においてもBcl2-L-13によってマイトファジーが誘導され、Atg32の機能的ホモログであることが示された。	
〔総 括(Conclusion)〕	
Bcl2-L-13がミトコンドリア分裂及びマイトファジー誘導能を有することが明らかとなった。また、Bcl2-L-13が哺乳類細胞における初のAtg32機能的ホモログであることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村川 智一		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授	中野 隆
	副 査 大阪大学教授	吉森 保

論文審査の結果の要旨

マイトファジーはミトコンドリアを選択的に分解するオートファジーである。酵母においてはマイトファジー必須分子としてATG32が報告されている。哺乳類細胞ではマイトファジー関連分子として中枢神経系におけるParkinなどが知られているが、Parkin非発現細胞でもマイトファジーは誘導されることから他の分子機構の存在が示唆されていた。

本研究では、新規マイトファジー関連分子の網羅的検索を行い、Bcl2-like protein 13 (Bcl2-L-13)を同定した。そして、Bcl2-L-13がミトコンドリア分裂及びマイトファジーを誘導することを見出した。さらに、Bcl2-L-13はATG32欠失酵母においてもマイトファジーを誘導することが可能であり、ATG32の機能的ホモログであることが示唆された。本研究によりマイトファジーのメカニズムの解明が進めば臨床医学にも応用できることが期待され、博士（医学）の学位授与に値する。