



|              |                                                                                           |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Elucidation of the mechanism of autophagy-mediated RNA degradation by metabolome analysis |
| Author(s)    | 黄, 杭沆                                                                                     |
| Citation     | 大阪大学, 2016, 博士論文                                                                          |
| Version Type | VoR                                                                                       |
| URL          | <a href="https://doi.org/10.18910/55948">https://doi.org/10.18910/55948</a>               |
| rights       |                                                                                           |
| Note         |                                                                                           |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name ( Hanghang Huang )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Elucidation of the mechanism of autophagy-mediated RNA degradation by metabolome analysis</p> <p>メタボローム解析を用いたオートファジーによるRNA分解機構の解明</p> |
| <p>Abstract of Thesis</p> <p>Autophagy is a membrane-dynamic self-degradation system conserved among eukaryotes. Recent studies have revealed its multiple roles in physiology and pathophysiology, including starvation adaptation, cellular protein and organelle clearance, anti-microorganism, etc. Autophagy involves the degradation of various autophagic cargoes including different organelles and macromolecules, which inevitably induces drastic changes in the metabolome. However, due to the limitation of traditional approaches, such information has been extremely limited. To deepen our knowledge on autophagy, this study approached from a brand-new viewpoint by employing metabolome analysis for the investigation of autophagy process and through monitoring the changes induced by autophagy at metabolome level, it shed new light on the mechanism of autophagy-induced RNA degradation under starvation conditions.</p> <p>This thesis is comprised of 4 chapters. A general introduction of autophagy and metabolomics was presented in Chapter 1. In particular, the potential and necessity of applying metabolome analysis to autophagy study were elaborated. In Chapter 2, overall changes in the metabolome during autophagy were first investigated. The metabolic profiling of yeast <i>S. cerevisiae</i> X2180 (wild-type) and an autophagy-defective mutant (<i>atg2Δ</i>) under three commonly studied autophagy-triggering conditions were performed and compared. The results highlighted RNA-related metabolites as a potential point of interest: intriguing changing patterns in nucleosides were observed, which strongly suggested autophagy-induced RNA degradation under starvation conditions. Therefore, in Chapter 3, the research was focused on elucidating the mechanism of autophagy-induced RNA degradation. With a combination of metabolome analysis to monitor the dynamic changes of intra- and extra-cellular metabolites under starvation conditions and molecular genetic approaches tractable in yeast, a comprehensive picture of RNA degradation via autophagy was successfully characterized. In Chapter 4, the important conclusions obtained in this study were summarized and the future perspectives were presented. This thesis represents a successful example of metabolomics in autophagy study from discovering a problem to solving it and demonstrates the power of metabolomics as a useful tool for investigating mechanisms of physiological phenomena.</p> |                                                                                                                                          |

論文審査の結果の要旨及び担当者

|                        |         |    |                      |
|------------------------|---------|----|----------------------|
| 氏 名 ( Hanghang Huang ) |         |    |                      |
| 論文審査担当者                | (職) 氏 名 |    |                      |
|                        | 主 査     | 教授 | 福崎 英一郎               |
|                        | 副 査     | 教授 | 村中 敏哉                |
|                        | 副 査     | 教授 | 渡邊 肇                 |
|                        | 副 査     | 教授 | 紀ノ岡 正博               |
|                        | 副 査     | 教授 | 永井 健治 (産業科学研究所)      |
|                        | 副 査     | 教授 | 仁平 卓也 (生物工学国際交流センター) |
|                        | 副 査     | 教授 | 福井 希一                |
|                        | 副 査     | 教授 | 藤山 和仁 (生物工学国際交流センター) |

論文審査の結果の要旨

真核生物において広く知られる細胞内構成物の分解現象のオートファジーは、その実態およびその分子レベルの機構解明は不明な点が多い。本博士学位論文はメタボロミクスの技術を応用し、出芽酵母におけるオートファジー誘導期の細胞内物質分解現象のうち、主要な反応の一つとしてリボ核酸の分解が存在することを実証し、その機構解明の基礎研究として構成されている。

第1章では、オートファジーの現象紹介とその機構を概説している。オートファジーで進行する分解反応の全容を解明する上で、細胞内代謝産物総体を解析するメタボロミクス技術をオートファジー研究に応用することの意義と有用性について詳述している。

第2章では様々な飢餓条件下で酵母野生株とオートファジー不能株の代謝物プロファイリングを行い、詳細に検討した結果、野生株において細胞内RNA関連代謝物が細胞を栄養豊富培地から飢餓培地に移すとともに著しく上昇し、その後再び上昇前のレベルまで低下するという共通の変動パターンを見出し、オートファジー不能株においてはそのような変動パターンが見られないことから、オートファジーによりRNAが分解されることを強く示唆している。これまでオートファジーは主にタンパク質の分解機構として認識されており、その分解に研究の焦点が当てられていたため、オートファジーによるRNA分解に関する知見が非常に限られていた。

第3章では、RNA代謝関連物質変動の解析に焦点を絞り、分子生物学と形態観察を組み合わせた従来の研究手法に加え、新たにメタボローム解析を用いて、オートファジーによるRNA分解に関与する酵素・代謝経路と排出メカニズムを解明し、その分解過程における重要な知見を得ている。

第4章では、以上の研究成果をまとめ、メタボロミクス技術が生理現象解明等の基礎研究への有効性を将来展望として述べている。

以上のように、本論文は斬新な視点からアプローチすることによって、飢餓条件下のオートファジーによるRNA分解機構の全容解明に成功し、生理現象のメカニズム研究におけるメタボロミクス技術の有用性を示している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。