

Title	The late endosome/lysosome-anchored p18-mTORC1 pathway controls terminal maturation of lysosomes
Author(s)	高橋, 佑介
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59467">https://hdl.handle.net/11094/59467</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/resource/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	高橋 佑介
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 25206 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	The late endosome/lysosome-anchored p18-mTORC1 pathway controls terminal maturation of lysosomes (後期エンドソーム / リソソームにおける p18-mTORC1 経路はリソソームの成熟を制御する)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 雅人 (副査) 教授 関口 清俊 教授 吉川 和明

## 論文内容の要旨

後期エンドソーム/リソソーム膜アダプター分子 p18 は p14-MP1-RagAB/CD と複合体を形成することで mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) の足場として機能し、その活性を制御している。p18 を欠損すると mTORC1 の活性が低下して細胞の成長が抑制されることが知られている。また、p18 の欠損は細胞の成長阻害だけではなく、後期エンドソーム/リソソームの成熟や膜タンパク質の輸送といったエンドソームダイナミクスにも重篤な障害を引き起こすが、その原因については不明である。本論文では p18-mTORC1 シグナルが後期エンドソーム/リソソームの成熟及び膜タンパク質の輸送に重要であることを証明する。また、後期エンドソームの成熟には p18-mTORC1 シグナルにより新しく翻訳合成されたタンパク質の供給が必要である可能性を示唆する結果を得たので併せて報告する。

p18 の欠損は後期エンドソーム/リソソームの異常な細胞内局在とサイズの小型化を引き起こす。また、p18 を欠損すると Rab7、RagC、LAMP1、コレステロールなどの後期エンドソームを構成する分子が蓄積する。さらに、p18 を欠損することで後期エンドソーム/リソソームにおけるタンパク質分解の効率が低下する。これらの現象は後期エンドソーム/リソソーム分解系のサイクルが効率的に行われず、不完全な後期エンドソームが蓄積していることを示唆している。このようなエンドソームダイナミクスの異常は長時間のラパマイシン処理により mTORC1 の活性を阻害し続けることで非常によく再現される。しかしながら短時間のラパマイシン処理は効果を示さない。また、シクロヘキシミド処理により新規タンパク質合成を阻害すると後期エンドソームの形態が p18 欠損細胞と同様に小さくなる。これらの結果は p18-mTORC1 シグナルを介した新規合成タンパク質の供給が正常な後期エンドソーム/リソソームシステムの制御に必要であることを示している。

一方で、p18 欠損細胞は細胞膜タンパク質の取り込み効率の低下や細胞外へのタンパク質の分泌の低下も引き起こす。これらの現象を総合すると、後期エンドソームにおける p18-mTORC1 シグナルを介した新規翻訳合成タンパク質の供給は正常なエンドソーム輸送機構の維持に重要で

あると言える。

## 論文審査の結果の要旨

後期エンドソーム/リソソーム膜アダプター分子 p18 は p14-MP1-RagAB/CD と複合体を形成することで mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) の足場として機能し、その活性を制御する。p18 を欠損すると mTORC1 の活性が低下して細胞の成長が抑制されることが知られている。また、p18 の欠損は細胞の成長阻害だけではなく、リソソームの成熟や膜タンパク質の輸送といったエンドソームダイナミクスにも重篤な障害を引き起こすことも明らかにされているが、その原因は不明であった。本論文では p18-mTORC1 シグナル経路が後期エンドソーム/リソソームの成熟及び膜タンパク質の輸送に重要であることを証明した。また、後期エンドソーム/リソソームの成熟には p18-mTORC1 シグナルにより新しく翻訳合成されたタンパク質の供給が必要である可能性を初めて示した。これらの成果は、細胞内物質代謝の制御機構の解明に繋がる重要な知見と判断される。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。