

Title	Study of regulatory mechanisms of autophagy : Role of Npr2 in control of TORC1 activity via small G proteins Gtr1 and Gtr2
Author(s)	吉良, 新太郎
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60023
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/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	吉良新太郎
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 26258 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Study of regulatory mechanisms of autophagy: Role of Npr2 in control of TORC1 activity via small G proteins Gtr1 and Gtr2 (オートファジー制御機構の解析: Gタンパク質 Gtr1 及び Gtr2 を介した TORC1 活性制御における Npr2 の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 吉森 保 (副査) 教授 平岡 泰 教授 米田 悦啓 准教授 岡本 浩二

論文内容の要旨

Autophagy is degradation pathway that delivers cytosolic component to lysosome/vacuole via double membrane structure called autophagosome. It is regulated by TORC1 (Target of Rapamycin Complex 1) kinase, which additionally maintains homeostasis of cell through regulation of various metabolic processes in response to environmental stresses such as nutritional starvation. Here, I propose novel regulatory mechanism of TORC1 and autophagy by Npr2-Npr3. To understand regulatory mechanisms of autophagy, I did genome-wide screening using yeast deletion collection and identified Npr2-Npr3 complex as a novel regulator of autophagy. Npr2-Npr3 regulated autophagy at the upstream of TORC1. Because Gtr1-Gtr2 is also upstream regulator of TORC1, epistatic analysis revealed that Npr2-Npr3 functions upstream of Gtr1-Gtr2. Furthermore, although $\Delta gtr1$ and $\Delta gtr2$ cell did not show defect in starvation induced autophagy, the GTP locked mutant Gtr1 suppressed starvation induced autophagy dependent on Gtr2. Vacuolar localization of Gtr1 was abrogated by deletion of Gtr2, but vacuolar localization of TORC1 did not affect, explains why Gtr2 was required for the effect of GTP locked mutant Gtr1. In sharp contrast to the GTP locked mutant Gtr1, GDP locked mutant Gtr1 caused induction of autophagy even in nutrient rich

condition dependent on GTP form of Gtr2. Furthermore, the GTP locked mutant of Gtr2 preferentially bound to a TORC1 subunit, implying Gtr2 have regulatory role on TORC1. Autophagic defect in $\Delta npr2$ cell and Gtr1-GTP mutant expressing cell was comparable, but different from Gtr1-GDP expressing cell. From these data I reasoned that autophagic defect in $\Delta npr2$ cell is derived from defect in switching of nucleotide loading state of Gtr1. Therefore I propose a novel molecular mechanism that the Npr2-Npr3 regulates GTP/GDP hydrolysis of Gtr1, and eventually TORC1 and autophagy.

論文審査の結果の要旨

細胞内分解機構オートファジーは、飢餓時に誘導され、細胞質成分の分解による一時的な栄養源確保をおこなう。しかしながら、細胞の感知した栄養飢餓の情報がいかんにしてオートファジーの誘導に繋がるのか、その分子機構は未だ不明な点が多い。

申請者は出芽酵母を用いてオートファジーの誘導機構の解明に取り組み、ゲノムワイドスクリーニングによる新規オートファジー関連因子を探索した結果、Npr2と呼ばれるタンパク質が飢餓によるオートファジーの誘導に必要であることを突き止めた。続く詳細な機能解析の結果、Npr2は低分子量GTPaseであるGtr1のGTP型からGDP型への加水分解の促進を介し、飢餓によるオートファジー誘導を制御することを明らかにした。

実験は注意深く行われ、論理的な推察に基づき、新たなオートファジー制御機構のモデルを提出するに至った。これにより、不明な部分の多いオートファジーの分子機構の理解を進め、細胞生物学的に重要かつ独自の貢献を為した。よって本論文は学位の授与に値するものと認める。