The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Essential roles of iron signals from both cytoplasm and mitochondria on cellular iron homeostasis
Author(s)	武田, 有紀子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60038
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、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

【91】

氏　　名	武　田　有紀子（たけ だ ゆき こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理学）
学 位 記 番 号	第　２６２７２　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	Essential roles of iron signals from both cytoplasm and mitochondria on cellular iron homeostasis （細胞の鉄代謝恒常性には細胞質とミトコンドリアからの鉄シグナルが必要である）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　米田　悦啓 （副査） 教　授　月田　早智子　　教　授　仲野　　徹

論 文 内 容 の 要 旨

Iron exerts variable biological functions by binding to proteins as an iron ion or iron-prosthetic groups such as heme or iron-sulfur (Fe-S) cluster. Iron ion directly binding to proteins is provided by the cytoplasmic iron pool, whereas heme or Fe-S cluster are generated in and supplied from mitochondria. Since majority of iron is known to be incorporated in iron-prosthetic groups, cells mostly use iron in mitochondria. Cellular iron metabolism is mainly regulated by degrading iron regulatory proteins (IRPs) via the SCF^{FBXL5} E3 ligase-mediated ubiquitination in iron-replete conditions. Cellular iron homeostasis is considered to be maintained by the size of cytoplasmic iron pool because the amount of FBXL5 protein is modulated by its stabilization via binding of iron ion. However, massive iron accumulation is observed in the lesion of patients with attenuated Fe-S cluster synthesis in mitochondria, which seems contradictory to the current hypothesis. To probe whether mitochondrial iron-prosthetic groups are involved in cellular iron homeostasis, I established gene-knockout cells lacking molecules involved in heme or Fe-S synthesis using chicken DT40 cells. Using the gene-knockout cells, I showed that heme is required for the degradation of IRPs. I also showed that cells defective for not only heme but also Fe-S cluster synthesis in mitochondria could not degrade IRPs in iron-replete condition because of defective heme synthesis. Moreover, heme-binding to IRPs is prerequisite for their recognition by FBXL5. These results indicate that cells perceive iron-replete conditions and down-regulate IRPs only when both the cytoplasmic labile iron pool and the levels of iron-prosthetic groups are adequate. Thus, cells from patients attenuated mitochondrial Fe-S synthesis failed to suppress IRPs and iron-uptake in iron-replete condition, which leads to massive iron accumulation in mitochondria.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

鉄は必須の栄養素である一方，適切に制御されなければ細胞傷害性を示す。従来，細胞は細胞質の鉄イオンプールの大きさを感知して鉄代謝を制御していると考えられていた。しかしながら，ミトコンドリアの鉄-硫黄クラスター合成系因子の変異家系では，病巣のミトコンドリアへの顕著な鉄蓄積が報告されていることから，鉄代謝調節にミトコンドリアも関与する可能性も考えられた。そこで，本研究ではニワトリB細胞株DT40を用いて，鉄補欠分子族であるヘムや鉄-硫黄クラスター生成系の欠損細胞を樹立し，細胞の鉄代謝制御にはミトコンドリアでの鉄補欠分子族の生成も関与していること，すなわち，細胞は細胞質鉄イオンプールからの鉄イオン，ミトコンドリアからの鉄補欠分子族の両者の適切な供給を感知して鉄代謝を制御していることを見出した。武田有紀子の研究の結果は，細胞の鉄代謝制御機構の新たな一面を明らかにしたものであり，学位に値するものと認める。