



Title	AMP-activated protein kinase-mediated gonadogenesis defect caused by Mg ²⁺ dyshomeostasis
Author(s)	石井, 匡
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61878
rights	
Note	

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

氏 名 (石 井 匡)

論文題名

AMP-activated protein kinase-mediated gonadogenesis defect caused by Mg^{2+} dyshomeostasis
(Mg^{2+} 恒常性の異常はAMPキナーゼを介して生殖巣形成不全を引き起こす)

論文内容の要旨

AMP-activated protein kinase (AMPK) is an energy sensing kinase that regulates cellular metabolism to be adaptive to energy status. Here, I demonstrate the evolutionarily conserved functional interaction between AMPK and Mg^{2+} transporter cyclin M (CNNM). I isolated inactivating mutants for each of the five *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) *cnnm* family genes, *cnnm-1* to *cnnm-5*. *cnnm-1*; *cnnm-3* double mutant worms demonstrated various phenotypes, among which the sterile phenotype was rescued by Mg^{2+} supplementation to the media. This sterility was caused by a gonadogenesis defect with severely attenuated proliferation of gonadal cells. Using this gonadogenesis defect as an indicator, I performed a non-biased genome-wide RNAi screening, to search for the genes associated with this phenotype. The results revealed that RNAi-mediated inactivation of several genes restores the elongation of gonads, including *aak-2*, which encodes the catalytic subunit of AMPK. I then generated triple mutant worms for *cnnm-1*; *cnnm-3*; *aak-2* and confirmed that the *aak-2* mutation also suppresses the defective gonadal development in *cnnm-1*; *cnnm-3* mutant worms. Thus, I provide genetic evidence linking Mg^{2+} homeostasis to energy metabolism via AMPK.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (石 井 匡)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	三木 裕明
	副 査	大阪大学教授	佐々木 洋
	副 査	大阪大学教授	目加田 英輔
	副 査	大阪大学准教授	名田 茂之
論文審査の結果の要旨			
Mg²⁺トランスポーターCNNMによるMg²⁺排出は細胞増殖に関わるシグナル伝達を制御する可能性が示唆されているが、その具体的なメカニズムや生理的な重要性はよく分かっていない。本論文では線虫(<i>C.elegans</i>)を用いたCNNMファミリーの遺伝学的な機能解析が行われている。線虫にある5つの<i>cnnm</i>ファミリー遺伝子のうち<i>cnnm-1</i>と<i>cnnm-3</i>の両方に変異をもつ変異体では生殖原基の細胞が殆ど増殖しないことが見つかった。またRNA干渉法による網羅的遺伝子スクリーニングにより、AMPキナーゼをコードする<i>aak-2</i>などいくつかの遺伝子の発現抑制がこの表現型を顕著に回復させた。さらに<i>cnnm-1 ; cnnm-3 ; aak-2</i>三重変異体でも同様の結果が確認され、CNNMによるMg²⁺輸送がAMPキナーゼを介して線虫の生殖巣形成を制御することが示された。これら本論文の研究成果は生体内Mg²⁺調節の重要性を明確に示すものであり、学位授与に十分値するものと判断する。			