



Title	Roles of endoplasmic reticulum membrane proteins in selective mitochondrial clearance
Author(s)	大西, 真駿
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76620
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

氏 名 (大 西 真 駿)	
論文題名	Roles of endoplasmic reticulum membrane proteins in selective mitochondrial clearance (選択的ミトコンドリア分解における小胞体膜タンパク質の役割)
<p>論文内容の要旨</p> <p>Selective mitochondrial degradation via autophagy, termed mitophagy, is a fundamental catabolic process conserved from yeast to humans. Mitophagy eliminates dysfunctional or excess mitochondria, contributing to mitochondrial quality and quantity control. In the budding yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, Atg32, a membrane-anchored protein specific and essential for mitophagy, is induced in response to oxidative stress and targeted to the surface of mitochondria. Atg32 interacts with Atg8, a ubiquitin-like protein localized to the autophagosome, and Atg11, a selective autophagy-specific scaffold protein acting in assembly of core Atg proteins required for autophagosome formation. Importantly, the Atg32-Atg11 interaction is stabilized by phosphorylation of Atg32, which could act as a key regulatory step to promote mitophagy. Despite these findings, how this physical interaction is regulated still remains to be elucidated. A genome-wide screen has previously been performed to isolate single non-essential gene deletion mutants defective in mitophagy. The isolated candidates include mutants lacking Get1 and Get2, a protein complex that mediates insertion of tail-anchored (TA) proteins into the ER membrane. Currently, how this ER-associated protein complex contributes to degradation of mitochondria remains unknown.</p> <p>In this thesis, I show that mitophagy during prolonged respiration is strongly reduced in cells lacking Get1/2. Under the same conditions, loss of Get1/2 leads to only minor defects in other types of selective and bulk autophagy. Although Get1/2 does not seem to be critical for Atg32 induction and mitochondrial localization, it is required for efficient Atg32 phosphorylation and Atg32-Atg11 interactions. Strikingly, deletion of Ppg1, a protein phosphatase that dephosphorylates Atg32 and suppresses Atg32-Atg11 interactions, mostly restores mitophagy in <i>get1/2</i>-null cells. Furthermore, Get1 interacts with Atg32, and Get1/2 is transported to the vacuole, a lytic organelle in yeast, in a manner partially dependent on mitophagy. Together, these findings implicate that the ER-associated Get1/2 and/or Get1/2-dependent TA proteins may act specifically to promote Atg32 phosphorylation, stabilize Atg32-Atg11 interactions, and facilitate mitophagy.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (大 西 真 駿)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	吉 森 保
	副 査	教授	野 田 健 司
	副 査	教授	平 岡 泰
	副 査	准教授	岡 本 浩 二

論文審査の結果の要旨

大西真駿君は、出芽酵母の選択的ミトコンドリア・オートファジー（マイトファジー）の効率的な進行に必要なタンパク質Get1/2の機能解析を行った。Get1/2は小胞体（ER）膜に局在しており、テイルアンカー（TA）型タンパク質のER膜への挿入を促進することが、過去の研究で報告されている。また、所属研究室の先行研究で、Get1/2はマイトファジー関連因子として単離されていたが、マイトファジーにおける作用機序は不明のままであった。

大西君は、Get1/2欠損細胞において、①他のオートファジー関連経路は大きな影響を受けないが、マイトファジーは強く抑制されること（国際学術誌に掲載済み）、②マイトファジーに必須なミトコンドリア外膜タンパク質Atg32のリン酸化が低下していること、③Atg32のリン酸化で安定化するAtg32-Atg11相互作用が減少していること（Atg11は選択的オートファジーの起点として働く足場タンパク質）、④Atg32のリン酸化を負に制御するホスファターゼPpg1を欠損させることでAtg32-Atg11相互作用およびマイトファジーが野生株のレベルまで回復すること、⑤Ppg1と相互作用し通常はER膜に局在するTA型タンパク質Farがミトコンドリアへ標的化することを見出した。これらの知見は、Get1/2がPpg1-Far複合体のER膜への繫留に作用することでマイトファジーに寄与していることを示唆するものであり、マイトファジーの分子機構の理解に新たな手がかりを与える成果として評価できる。

本審査の口頭発表においては、いくつかの質問に対する回答が不明瞭であったが、予備審査で指摘した問題点（口頭発表および博士論文における論旨展開）については改善が見られた。以上を勘案した結果、大西君の博士論文研究に対し、学位を授与するに値するものと認める。