

Title	Clarifying the role of mitochondria dynamics and respiratory functions under environmental stress
Author(s)	Chen, Chang-Lin
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95936
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、 〈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

Abstract of Thesis

Name (Chang-Lin Chen)	
Title	Clarifying the role of mitochondria dynamics and respiratory functions under environmental stress (環境ストレス下におけるミトコンドリアの動態と呼吸機能の役割)
Abstract of Thesis <p>Mitochondria, the energy-producing organelles in eukaryotic cells, form a continuous process of fission, fusion and transport. These actions eventually lead to a dynamic interconnected network. The fission-fusion equilibrium plays a pivotal role in maintaining the health of mitochondria, supporting cellular metabolism and is closely linked to pathogenesis of various diseases. Consequently, it is imperative to comprehensively clarify how mitochondrial dynamics respond to changes in the environment or metabolic conditions. My dissertation is structured into three topics. The first part is to elucidate how mitochondrial dynamics contribute to the desiccation tolerance of yeast cells. The second part delves into elucidating the regulatory pathways of mitochondrial dynamics and their functional roles in enhancing desiccation tolerance. The third part aims to uncover the effects of succinate dehydrogenase (SDH) assembly on mitochondrial dynamics and respiratory functions, using both yeast and mammalian models. The findings of this study highlight the significance of maintaining functional mitochondrial dynamics in facilitating yeast desiccation tolerance, achieved by ensuring the amount of mtDNA. The adjustment of mitochondrial dynamics in stationary phase requires <i>HAP2</i>-associated SDH activity and further facilitates respiration and desiccation survival. Furthermore, our results reveal SDH assembly defect leads to aberrant mitochondrial morphology and impaired respiration in both yeast and mammalian models. In essence, this study sheds light on the interplay between mitochondrial dynamics, cellular resilience to desiccation stress, and SDH in ensuring mitochondria function. This research contributes to a better understanding of cellular mechanisms that could improve dried yeast preservation in industry and provide therapeutic strategies for curing mitochondria disease in future.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Chang-Lin Chen)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
大阪大学	主 査	教 授 石原 直忠
	副 査	教 授 松野 健治
	副 査	教 授 小布施 力史
	副 査	准 教 授 中川 拓郎
国立清華大学	主 査	教 授 Chuang-Rung Chang
	副 査	教 授 Tzu-Hao Cheng
	副 査	教 授 Linyi Chen
	副 査	教 授 Hwan-You Chang

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とした細胞小器官であり、酸素呼吸を行うことで真核細胞内のエネルギー産生を支えている。酸素呼吸に必須なミトコンドリア内膜の呼吸鎖複合体(I, III, IV)とATP合成酵素は核とミトコンドリアゲノムにより協調的に形成されるが、コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)としても知られる複合体IIは全て核ゲノムのみでコードされた4つのタンパク質サブユニットから形成される。またミトコンドリアは分裂、融合、輸送の連続的なプロセスを介して細胞内でダイナミックに動きながら相互結合ネットワークを形成している。この特性は呼吸機能制御や機能不全ミトコンドリアの品質管理等に関わることで、様々な生理機能を支えまた疾患の病因とも密接に関連している。

本研究では出芽酵母と哺乳類培養細胞を用いて、ミトコンドリアの動態が環境や代謝変化にどのように応答するかを包括的に理解するため多面的な解析が実施された。本学位論文は3つのテーマから構成されている。第1部では酵母細胞の乾燥耐性にミトコンドリア動態がどのように寄与しているか解析された。第2部ではミトコンドリア動態の制御経路の解明と、乾燥耐性の増強における機能的役割について解析された。第3部ではSDH及びその内膜上でのタンパク質複合体のアセンブリー因子がミトコンドリア動態と呼吸機能に及ぼす影響について、酵母と哺乳類の両方のモデル細胞を対象に解析された。

まず酵母細胞の乾燥耐性におけるミトコンドリア動態の役割を理解するため、脱水およびその後の再水和過程における酵母の生存におけるミトコンドリア動態の重要性を解析したところ、遺伝学的手法や薬物処理によりミトコンドリアの融合と分裂活性を変動させると酵母細胞の乾燥ストレス耐性が低下することが見出された。酵母細胞が乾燥とその後の再水和に耐えるためにミトコンドリア動態が関与することが明らかになった。次に、酵母細胞の乾燥耐性を支える遺伝子のスクリーニングから転写因子であるHAP2が同定された。HAP2は増殖停止した定常状態の酵母細胞の呼吸機能を支えていること、さらにHAP2の転写標的であるSDHの活性の低下がミトコンドリア形態変化につながるということが明らかにされた。さらに、ミトコンドリアの形態と呼吸活性の制御におけるSDHの役割をより包括的に理解するため、研究対象を哺乳類細胞まで拡大した。酵母ではSDH5がSDHアセンブリー因子として機能しており、SDHサブユニット及びSDH5の欠損でミトコンドリアの形態が変化した。HeLa細胞においてSDHアセンブリー因子SDHAF2を遺伝子欠損すると、酵母で見られたものと類似した顆粒状ミトコンドリアが生じた。予想外なことに、SDHAF2はSDHのアセンブリーと活性を制御するのみならず、シトクロムcオキシダーゼ(COX、呼吸鎖IV)の形成と機能にも影響を及ぼすことが見出された。

これらの研究から、酵母の乾燥耐性を促進する上でミトコンドリアの動態及び機能を維持することの重要性が示され、さらにこの分子機構の詳細解析から呼吸鎖複合体形成の新たな制御機構が見出された。本研究は産業界における乾燥酵母の保存性を向上させるのみならず、将来的にはミトコンドリア病等の酸素呼吸機能低下を伴う病態の治療戦略に繋がる細胞メカニズムの理解にも貢献することが期待される。

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。