



Title	ATG conjugation system-dependent/-independent TFEB regulation during lysosomal stress
Author(s)	赤山, 詩織
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96347
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（赤山詩織）	
論文題名	ATG conjugation system-dependent/-independent TFEB regulation during lysosomal stress (リソソーム損傷時に働く2つのTFEB制御機構の同定)
論文内容の要旨 <p>Transcription factor EB (TFEB), a master regulator of autophagy and lysosomal biogenesis, is activated by varieties of cellular stresses, but the molecular mechanism of its activation is not fully understood. We previously showed that TFEB activation during lysosomal damage depends on the ATG conjugation system, consisting of autophagy regulators essential for lipidation of ATG8 proteins. In this study, by time-lapse imaging and transcriptome profiling, we newly identified ATG conjugation system-independent TFEB regulation that precedes ATG conjugation system-dependent regulation, designated Modes I and II, respectively. Interactome analysis of TFEB followed by functional screening identified unique regulators of TFEB in each mode: APEX1 in Mode I and CCT7 and/or TRIP6 in Mode II. Moreover, we revealed that TFEB regulatory mechanisms by other cellular stresses can be classified as either Mode I or Mode II. Our results will facilitate a unified understanding of TFEB regulatory mechanisms under various cellular stresses.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(赤山詩織)	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 吉森保
	副査 教授 深川竜郎
	副査 教授 野田健司
	副査 准教授 岡本浩二

論文審査の結果の要旨

TFEBは細胞内分解システムであるオートファジーとリソソーム生合成のマスター転写因子として知られており、その活性化は寿命の延長や様々な加齢性疾患の抑制につながることから、本因子の詳細な活性制御機構の解明は重要である。これまでTFEBの活性制御については飢餓時における解析が進んでおり、この際、栄養センサーであるmTORが不活性化されることでTFEBは核に移行し活性化する。一方、TFEBはリソソーム、ミトコンドリア、核などの様々なオルガネラへのストレスや酸化ストレス、プロテアソーム経路の阻害によっても活性化されることが分かっているが、それらの分子機構はあまりよく分かっていない。最近、リソソーム損傷時のTFEB活性化には飢餓時とは全く異なる機構が働いており、一部のオートファジー制御因子の非オートファジー機能が必要であることが報告された。申請者は、詳細なタイムラプス撮影及びRNAseq解析から、リソソーム損傷時のTFEB活性はオートファジー制御因子に依存しない初期活性化モード(Mode I)と、これら因子に依存した後期活性維持モード(Mode II)の2段階の制御を受けることを新たに見出した。各モード特異的なTFEBのインタラクトーム解析より、それぞれのモードでの制御に必要な因子としてAPEX1 (Mode I) とTRIP6 (Mode II) を同定し、それらの機能についても明らかにした。興味深いことに、この2つのモードのTFEB活性化機構のうちいずれか一方がリソソーム損傷以外の様々なストレスによるTFEB活性化に関与する事がわかった。本研究は、これまで不明であったTFEBの制御機構の統一的な理解につながる重要な一步と考えられ、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。