

Title	Regulatory mechanism of lysosomal damage responses and its role in aging
Author(s)	小倉, もな美
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96350
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

論文内容の要旨

氏名 (小倉 もな美)

論文題名

Regulatory mechanism of lysosomal damage responses and its role in aging
(リソソーム損傷応答の制御機構と老化における役割)

論文内容の要旨

Lysosomes are degradative organelles and signaling hubs that maintain cell and tissue homeostasis, and lysosomal dysfunction is implicated in various diseases, aging, and reduced longevity. Lysosomes are frequently damaged, but their repair mechanisms remain unclear. Here, I demonstrate that damaged lysosomal membranes are repaired by microautophagy (a process termed "microlysophagy") and identify key regulators of the first and last steps. I reveal the AGC kinase STK38 as a novel microlysophagy regulator. Through phosphorylation of the scaffold protein DOK1, STK38 is specifically required for the lysosomal recruitment of the AAA+ ATPase VPS4, which terminates microlysophagy by promoting the disassembly of ESCRT components. By contrast, microlysophagy initiation involves non-canonical lipidation of ATG8s, especially the GABARAP subfamily, which is required for ESCRT assembly through interaction with ALIX. Depletion of STK38 and GABARAPs accelerates DNA damage-induced cellular senescence in human cells and curtails lifespan in *C. elegans*, respectively. Thus, microlysophagy is regulated by STK38 and GABARAPs and could be essential for maintaining lysosomal integrity and preventing aging.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (小 倉 も な 美)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 吉森 保
	副 査 教授 池田 史代
	副 査 教授 野田 健司
	副 査 教授 深川 竜郎
論文審査の結果の要旨	
<p>リソソームは、生体分子の分解の場やシグナル伝達のハブとして細胞や組織の恒常性維持に重要なオルガネラであり、その機能低下は老化や寿命の短縮に関与することが示唆されている。リソソームはしばしば損傷を受けることが知られ、細胞はリソソーム損傷応答と総称される複数の修復機構を駆使してリソソームの恒常性を維持している。しかし、これら修復経路の制御機構や生理学的意義はほとんど明らかとなっていなかった。</p> <p>本論文で申請者は、リソソーム損傷応答傷の新規制御因子としてSTK38というキナーゼを同定した。この因子は損傷に応答してリソソームへ局在すると、膜の変形を担うタンパク質複合体・ESCRTの構成因子であるVPS4のリソソームへのリクルートを誘導し、リソソームの修復に寄与することが明らかとなった。さらなる解析から、このESCRTによるリソソーム修復が細胞内分解システム・オートファジーの一形態であるマイクロオートファジーによるものであること、オートファジー関連因子として知られるATG8のサブファミリー・GABARAPファミリータンパク質がESCRTのリソソーム上でのアセンブリ形成に寄与していることを明らかとした。さらにこれらの制御因子が細胞老化及び個体老化においてリソソームの恒常性を維持し、老化に対して抑制的に働く可能性を明らかとした。</p> <p>以上の研究成果は、リソソームバイオロジーに新たな地平を拓き、また老化メカニズムの理解を進める重要な発見であることから、博士の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>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。</p>	