

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農学)	氏名	池田 敦子
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
酵母におけるセラミドの非小胞輸送に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	准教授	船戸 耕一	
審査委員	教 授	三本木 至宏	
審査委員	教 授	堀内 浩幸	
審査委員	教 授	矢中 規之	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、出芽酵母を用いて、生体膜の恒常性に深く関与している脂質のオルガネラ間輸送の分子機構を解明する目的で行った研究成果をまとめたものである。</p> <p>脂質は生体膜の重要な構成要素であり、膜上では多種類の脂質が不均一かつ複雑に配置されている。細胞が生命活動を正常に行う上で、細胞膜の脂質の存在量や分布は正常に保たれている必要がある。そのため、脂質合成の中心的なオルガネラである小胞体から機能すべき場所への輸送や選別は厳密に制御されている。</p> <p>酵母細胞において、スフィンゴ脂質の代謝中間体であるセラミドは小胞体で合成され、ゴルジ体へ運ばれたのち、複合スフィンゴ脂質のひとつであるイノシトールリン酸セラミド(IPC)へ変換される。セラミドの小胞体からゴルジ体への輸送は、COPII 小胞が担う小胞輸送と輸送小胞を介さない非小胞輸送によって行われることが知られている。セラミドの非小胞輸送は、ATP を必要としない経路であり、細胞質タンパク質を必要とすること、オルガネラ膜同士の接触を必要とすることが示唆されているが、詳細な機構は不明である。</p> <p>本論文では、セラミドの非小胞輸送に関わる因子を明らかにすることを目的とした。具体的には、候補として見出した Tcb タンパク質ファミリーのセラミド非小胞輸送における役割について解析を行った。また、セラミド非小胞輸送の生理学的意義についても研究を行った。</p> <p>本論文は5つの章からなる。</p> <p>第1章では、スフィンゴ脂質の機能、生合成過程とその制御機構、オルガネラ間輸送に関する研究の現状と、本論文の目的を述べている。</p> <p>第2章では、本論文で用いた実験材料を述べている。</p> <p>第3章では、本論文で用いた実験方法を述べている。</p> <p>第4章では、1)Tcb タンパク質をコードする遺伝子の破壊株の表現型解析、2)Tcb タンパク質の局在性の解析、3)小胞体とゴルジ体間での接触部位の形成に関する解析、4)小胞輸送における Tcb タンパク質の機能解析、5)セラミドの小胞輸送における Tcb タンパク質の機能解析、6)セラミドの非小胞輸送と他の細胞機能との関係に関する解析で得られた結果</p>			

を述べている。具体的には、Tcb タンパク質が小胞体とゴルジ体の接触部位に局在し、接触部位の形成に関与することを明らかにしている。また、Tcb タンパク質は小胞体からゴルジ体への小胞輸送には関与しないが、セラミドの非小胞輸送には関与することを明らかにしている。Tcb タンパク質は小胞体膜への局在化に必要な膜貫通ドメインの他に、カルシウムイオンに依存して脂質に結合する C2 ドメインと、脂質輸送能力を有すると推定される SMP ドメインを持つが、本論文では C2 ドメインが小胞体とゴルジ体間での接触部位の形成に関与することを示している。また、SMP ドメインは小胞体膜からのセラミドの引き抜きやゴルジ体への受け渡しに関与している可能性も示している。更に、本論文では、セラミド輸送の障害が脂肪滴の形成を促進させ、Tcb タンパク質が脂肪滴の形成に深く関わっていることを明らかにしている。

最後に、第 5 章では、第 4 章の成果をとりまとめ、本論文を総括している。

以上のように本論文は、セラミドの非小胞輸送に関与する新規なタンパク質を同定、その役割を明らかにし、セラミドの非小胞輸送過程におけるオルガネラ間接触部位の重要性を世界に先んじて明らかにしたものであり、学術的意義は非常に大きい。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。