

博士学位論文 審査結果の要旨

芝浦工業大学大学院 理工学研究科 博士（後期）課程
博士学位論文審査委員会

主 査	福井 浩二
審査委員	須原 義智
審査委員	矢嶋 伊知朗
審査委員	渡邊 宜夫
審査委員	石神 昭人
*審査委員	

氏 名	大場 柁樹
論文題目	オートファジー抑制因子 Rubicon の加齢に伴う翻訳後修飾変化の解析
〔論文審査の要旨〕 オートファジーは細胞内の不要物を分解する機構の一つで、発見者の一人である大隅良典先生は2016年にノーベル賞を受賞している。近年では多くの研究者がオートファジーに注目しており、その結果、オートファジーが多数の神経変性疾患や加齢・寿命との関わりが明らかになりつつある。このオートファジーを抑制する因子の一つが Run domain protein as Beclin-1 interacting and cysteine-rich containing: Rubicon である。Rubicon は加齢と共に増加し、その結果、オートファジーが低下することが明らかとなっているが、なぜ増加するのかは不明である。そこで、大場さんは Rubicon タンパク質が翻訳後修飾を受けて安定化することが関連しているのではないかと仮説を立て研究を行った。実験にはショウジョウバエを用い、Rubicon を強制発現させたモデルを作製、様々な解析を行った。その結果、過剰発現モデルでは運動機能が有意に悪化していることを明らかとし、更に SDS-PAGE からの LC-MS/MS 解析から、加齢に伴い Rubicon タンパク質が増加しているのは勿論のこと、顕著にリン酸化修飾されていることを新たに明らかとした。（メチル化やアセチル化などの他の翻訳後修飾は起きていなかった）しかし、ここで興味深かったのは雌雄により、リン酸化の度合いやリン酸化部位が大きく異なっていたことである。特に、メスに比べオスでは多数の部位がリン酸化を受けていた。また、モチーフ検索からのリン酸化に関連する酵素のアミノ酸配列を推測し、Akt1 などが関与する可能性を明らかとした。次に、なぜ雌雄でリン酸化の度合いが異なるのかを明らかとするため、免疫沈降を用いてリン酸化 Rubicon が相互作用するタンパク質の検索を行った。その結果、雄と雌でそれぞれ異なるタンパク質が相互作用することを明らかとした。今回の一連の研究からは、Rubicon の機能には性差があること、また、生存率を求めた実験からは、Rubicon は細胞の生理的な寿命は延長しないが、病的寿命を延長する効果がある可能性のあることなども明らかとなった。発表・質疑応答はそれぞれ 1 時間ずつ実施した。発表内容は中間発表時よりも構成が格段に改善されており、論理的な展開での発表が行われた。質疑応答ではテクニカルな結果に対する質問は勿論のこと、結果を含めた実験の意義、についても質問があり、本人の考えを含めて的確に回答していた。発表・質疑応答・業績等を鑑み、審査では満場一致で合格としてよいとの判定に至った。	

