

博士学位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第 54 号

2024 年 9 月

京 都 産 業 大 学

— は し が き —

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条の規定による公表を目的とし、令 6 年 3 月 16 日 17 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第 4 条第 1 項によるもの（いわゆる課程博士）であり、乙は同条第 2 項によるもの（いわゆる論文博士）である。

目 次

課程博士

1. 川島 亮太郎	〔博士（経済学）〕	1
2. 川西 康之	〔博士（先端情報学）〕	4
3. 堤 智香	〔博士（生命科学）〕	7
4. 岩本 駿吾	〔博士（生命科学）〕	9

氏 名（本 籍）	堤 智香（滋賀県）
学 位 の 種 類	博士（生命科学）
学 位 記 番 号	甲生 第10号
学位授与年月日	令和6年9月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論 文 題 目	小胞体チオレドキシシン様タンパク質 ERp18 の亜鉛イオン依存的な 活性制御機構の解明
論文審査委員	主 査 潮 田 亮 准教授
	副 査 遠 藤 斗志也 教授
	〃 津 下 英 明 教授

論 文 内 容 の 要 旨

小胞体は、タンパク質の酸化的フォールディングを行う重要な細胞小器官である。酸化的フォールディングの過程で生成される過酸化水素 (H_2O_2) は、適切に制御されなければ酸化ストレスや細胞老化の原因となる。ERp18 は小胞体に局在するチオレドキシシン様タンパク質であり、亜鉛イオン (Zn^{2+}) 依存的に活性を制御することで H_2O_2 分解に関与するメカニズムを持つ。本研究は、ERp18 の Zn^{2+} 依存的な活性制御機構とその生理的意義を明らかにすることを目的としている。本研究では、哺乳類細胞を用いて ERp18 を発現させ、 Zn^{2+} 依存的な三量体形成と H_2O_2 分解活性を詳細に解析した。ERp18 は亜鉛結合モチーフである HXXXCXXC を介して Zn^{2+} と結合し、この結合により三量体化することが示された。特に、HXXXCXXC モチーフの変異解析を行い、このモチーフが Zn^{2+} 結合に不可欠であることを確認した。 Zn^{2+} と結合した ERp18 は、三量体として H_2O_2 を分解するカタラーゼ様の機能を獲得する。この反応は H_2O_2 を水と酸素に分解し、小胞体内の酸化還元バランスを維持する。さらに、ERp18 欠損細胞を用いた実験では、小胞体内の H_2O_2 分解活性が著しく低下し、 H_2O_2 の蓄積が観察された。これは、ERp18 が小胞体内で H_2O_2 を適切に分解するために重要な役割を果たしていることを示している。また、ERp18 ノックダウン線虫を用いた実験では、これらの線虫の寿命が短縮することが確認され、ERp18 が細胞老化の抑制および個体の生存率上昇に寄与していることが示唆された。ERp18 の Zn^{2+} 依存的な活性制御機構の解明は、酸化ストレス応答の理解を深めるとともに、酸化ストレス関連疾患の新たな治療戦略の開発に貢献する可能性がある。ERp18

が持つカタラーゼ様の H_2O_2 分解機能は、小胞体内の酸化ストレスを緩和し、細胞の恒常性を維持するための重要なメカニズムである。さらに、ERp18 の機能を調節する Zn^{2+} の役割についての知見は、金属イオンの細胞内動態とタンパク質機能の関係を理解する上で重要である。この知見は、細胞内の酸化ストレス応答に関する基礎的理解を深め、将来的な疾患治療への応用可能性を示唆するものである。特に、酸化ストレス関連疾患に対する新たな治療法の開発に向けた重要な一歩となることが期待される。

以上、本研究は小胞体内の H_2O_2 分解機構における ERp18 の役割を分子レベルで詳細に解明し、酸化ストレス応答および細胞老化の制御に関する新たな視点を提供するものである。この成果は、今後の酸化ストレス関連研究および疾患治療において重要な基盤となることが期待される。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、小胞体チオレドキシン様タンパク質ERp18の亜鉛イオン依存的な活性制御機構を明らかにしたものである。ERp18は、小胞体内でのジスルフィド結合形成に重要な役割を果たし、その活性は酸化ストレス応答や細胞老化に関連する。ERp18の亜鉛結合モチーフである HXXXCXXC の変異解析や、質量分析を用いた三量体化の確認など、多岐にわたる実験手法を用いてそのメカニズムを詳細に解析している。ERp18が亜鉛イオン依存的に三量体化することでジスルフィド還元活性を失い、その代わりに H_2O_2 分解活性を獲得することが示されている。具体的には、ERp18が亜鉛イオン (Zn^{2+}) に結合して三量体を形成し、これにより H_2O_2 分解活性を獲得することを明らかにした。細胞において、ERp18欠損は小胞体の H_2O_2 分解活性が破綻し、小胞体からの H_2O_2 漏出およびこれにより細胞老化を促進していることが示された。個体（線虫）でのERp18の役割を調べるために、ERp18ノックダウン線虫のライフスパンを測定すると野生型と比較して生存率が低下することが示された。

本研究の意義は、亜鉛イオンがERp18の活性を制御するメカニズムを明らかにし、小胞体内での酸化還元バランスの維持に寄与する新たな知見を提供した点にある。ERp18の亜鉛依存的な活性制御メカニズムは、小胞体ストレス・酸化ストレス応答の理解を深め、これら関連疾患の治療法開発における新たなターゲットとしての可能性を示唆している。

本研究に関する内容は、国際学術誌「Cell Reports 443(2) (2024)」に掲載され、主査および副査から構成される博士論文調査委員による論文審査の結果、研究課題に新規性が認められること、作業仮説や実験方法に妥当性があること、結果の解釈や考察が適切に導かれていることから、本論文は博士学位論文としてふさわしいものであると認められた。また、令和6年8月6日に開催された公聴会では、発表内容は論理的かつ明瞭にまとめられており、質疑応答に対しても的確に回答されていた。よって、申請者は当該分野に関する学力において、博士の学位に相応しい資格を有していることが確認できた。

以上、本論文は博士（生命科学）の学位を授与されるに値するものと認められる。