



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study on the role of phosphatidylserine in phospholipid flippase-mediated vesicle transport in yeast [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	武田, 美代子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11406号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56275
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Miyoko_Takeda_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 武 田 美 代 子

	主 査	教 授	田 中 一 馬
審 査 担 当 者	副 査	教 授	山 下 正 兼
	副 査	准教授	藤 田 知 道

学 位 論 文 題 名

A study on the role of phosphatidylserine in phospholipid flippase-mediated vesicle transport in yeast

（酵母のリン脂質 flippase が介する細胞内小胞輸送におけるフォスファチジルセリンの役割に関する研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

生体膜脂質二重層を構成するリン脂質は、細胞質側の層とその反対側の層で非対称に分布しており、例えばフォスファチジルセリン(PS)は細胞質側層に多く存在している。Type 4 P-type ATPase (P4 ATPase、フリッペース)は、リン脂質を細胞質側の層へ能動的に輸送する（フリップ）ことで非対称性形成に寄与していると考えられている。出芽酵母を用いた解析から、フリッペースがエンドサイトーシス-リサイクリング経路において小胞形成に働いている可能性が示唆されているが、その機構は不明である。本研究は、フリッペースが内因性のリン脂質を用いて小胞形成に関わる機構について解析を行ったものである。

著者はまず、出芽酵母フリッペース変異体の増殖欠損を高発現により抑圧する遺伝子として、PS の合成酵素をコードする CHO1 遺伝子を同定した。CHO1 はフリッペース変異体のリサイクリング欠損も抑圧したことから、細胞内 PS の増加が初期エンドソームからの小胞形成を促進している可能性が示唆された。CHO1 高発現による小胞形成メカニズムについては大きく二つの可能性が考えられる。一つは、PS の分子特性によって小胞形成に必要な分子をリクルートするというもの、もう一つは、PS のフリップにより脂質二重層の細胞質側の層に脂質分子が増えることで生じる膜の湾曲が小胞形成を促すというものである。フリッペース変異体で、別のフリッペースを CHO1 と同時に高発現すると抑圧が増強されたこと、また、全てのフリッペースが機能を失う変異体では CHO1 は全く抑圧できなかったことから、CHO1 高発現による抑圧は、残存しているフリッペースを介していることが明らかとなった。次に、PS 結合プローブである GFP-Lact-C2 を用いてフリッペース変異体の PS 分布を調べたところ、小胞形成異常により蓄積した初期エンドソーム由来膜構造の細胞質側には、既に PS が存在していることが明らかとなった。従って、PS が細胞質側層に存在するだけでは小胞形成には不十分であると考えられた。以上の結果から、フリッペースが関与する小胞形成機構においては、フリップされた脂質 (PS) の特性よりは、リン脂質分子がフリップされること自体が重要であり、従って、フリップにより生じる膜の湾曲が重要な役割を果たしている可能性が支持された。

フリッペースは酵母からヒトまで広く保存されているが、その生理機能は多くが未解明である。本研究は、フリッペースが輸送小胞を形成する際のメカニズムについて、脂質フリップによる膜の湾曲が重要であることを遺伝学的に示したものであり、フリッペースの作用機構解明に繋がる重要な知見をもたらした研究として高く評価されるものである。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。