

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲 第	号
------	---	-----	---

氏 名 藤田 圭太郎

論 文 題 目 The ULK complex-LRRK1 axis regulates Parkin-mediated
mitophagy via Rab7 Ser-72 phosphorylation

(ULK 複合体-LRRK1 による Rab7 Ser-72 のリン酸化は、Parkin 依存的マ
イトファジーを制御する)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学大学院理学研究科	教授 博士 (理学)	久本 直毅
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	教授 博士 (医学)	木下 専
委 員	名古屋大学大学院理学研究科	准教授 博士 (理学)	花房 洋

論文審査の結果の要旨

マイトファジーは選択的オートファジーの一つであり、活性酸素等により損傷を受けたミトコンドリアを特異的に除去する機構である。マイトファジーでは、損傷ミトコンドリアはまず隔離膜と呼ばれる脂質二重膜によって覆われてマイトファゴソームとなり、その後それがリソソームに運ばれ分解される。近年、家族性パーキンソン病原因遺伝子 **Parkin** が、オートファジー開始に重要な **ULK** 複合体を損傷部位にリクルートすることで隔離膜の形成を促進すること、また隔離膜形成では低分子量 G タンパク質 **Rab7** が必要であることが報告されている。しかし、**ULK** 複合体の下流で **Rab7** 依存的な隔離膜の形成がどのように誘導されるのか、その機構の詳細は不明なままであった。最近の解析から、**Rab7** の機能制御にはその 72 番目のセリン残基 (**Ser-72**) のリン酸化が重要であることが示唆されている。そこで、本研究では、**Rab7 Ser-72** のリン酸化を行うキナーゼである **LRRK1** がマイトファジーに関わる可能性を考え、哺乳類培養細胞を用いた解析を行なった。

まず、マイトファジーにおける **LRRK1** の関与について、**LRRK1** をノックダウンした培養細胞を用いて調べたところ、**LRRK1** が **Parkin** 依存的マイトファジーによる損傷ミトコンドリアの除去に必須であることが示された。**LRRK1** の作用機序について詳細に解析したところ、**LRRK1** は、**ULK** 複合体構成因子の 1 つ **ATG13** と結合し、損傷ミトコンドリアにリクルートされることが見出された。さらに損傷ミトコンドリアに局在した **LRRK1** は、そこで **Rab7 Ser-72** をリン酸化していた。**Rab7 Ser-72** のリン酸化は、隔離膜形成に重要な因子 **ATG9** のミトコンドリア局在に重要である。興味深いことに、**FKBP-FRB** システムを用いて活性型 **LRRK1** を人為的にミトコンドリアに局在させると、ミトコンドリアの損傷非依存的に、**ATG9** がミトコンドリアにリクルートされた。このことは、**LRRK1-Rab7** 経路の活性化が、隔離膜形成を開始するのに十分である可能性を示している。以上の結果から、以下のモデルが提示された。**LRRK1** は、**Parkin** 依存的マイトファジーにおいて、**ULK** 複合体構成因子 **ATG13** によって損傷ミトコンドリア上にリクルートされ、そこで **Rab7 Ser-72** をリン酸化し、**ATG9** をリクルートすることで隔離膜形成開始を誘導する。

このように、本研究はマイトファジーにおける **LRRK1** の重要性と作用機序を明らかにしたものである。これらの内容は新規性があるだけでなく、学術的に非常に興味深い成果であるため、十分に評価できるものと考えられる。以上の理由により、申請者は博士(理学)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。