

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 敬

本論文は、出芽酵母を実験材料として、ミトコンドリアを娘細胞に分配する機構を解明したものである。第一章では、ミトコンドリアの分配に V 型ミオシン(Myo2)が関与することを見出し、ここで低分子量 GTPase Ypt11 がミトコンドリアと Myo2 を仲介する因子であることを発見した。第二章では、ミトコンドリアの分配に関わる新奇遺伝子を見出し、*MTM1* と命名し、その機能を解析した。この研究により、ミトコンドリアの分配は二つの独立の経路によって行われていることが明らかになった。以下に、各章の概要を記す。

第一章 ミトコンドリア分配に関わる Myo2 の新奇機能の発見

野生株のミトコンドリアは母細胞が出芽すると、小さな芽の時期から芽に入り込み、芽の成長とともにほぼその細胞体積に比例した量のミトコンドリアが存在するように分配される。しかし、*YPT11* を過剰発現させた細胞では、娘細胞に過剰にミトコンドリアが存在している像が得られた。さらに、*ypt11* 破壊株を観察すると、小さな芽の時期においてミトコンドリアの芽への分配が行われていない細胞の割合が多くなっていた。Ypt11 はミトコンドリア分配特異的に、促進的な機能を持つことが明らかになった。

次に、Ypt11 のミトコンドリア分配機構に関して Myo2 との結合が必要であるか調べた。*myo2-338* 変異は *YPT11* の過剰発現による生育阻害を解除する *myo2* 変異株として単離した。テイルドメインに変異を持ち、Ypt11 と Myo2 の two-hybrid 法による結合が見られない。この *myo2-338* 株の中で *YPT11* を過剰発現すると、野生株の場合には観察される、芽に過剰にミトコンドリアが分配されている細胞の比率は極端に減少し、*YPT11* の過剰発現はミトコンドリアの分配に影響をおよぼさなかった。この結果から Ypt11 のミトコンドリア分配機能は Myo2 との結合を介していることが示唆される。

第二章 Mtm1 と Ypt11 は Myo2 のテイルドメインに結合してミトコンドリア分配を制御する。

Ypt11 と Myo2 によるミトコンドリア分配機構に関わるその他の因子を単離する目的で、ミトコンドリア分配に特異的に欠損を持つ *myo2-573* 変異株の温

度感受性を多コピーで抑圧する遺伝子 *YLR190W* を単離した。 *ylr190w* 破壊株は出芽して間もない小さな芽の細胞においてミトコンドリアの芽への分配に欠損があることが分かった。 *YLR190W* を過剰発現してみると、ミトコンドリアが芽に過剰に分配される細胞が観察され。これらより、 *YLR190W* がミトコンドリアの分配に関与していることが示唆された。 *YLR190W* を *MTM1* と命名した。 *YPT11* と *MYM1* で酷似しているので、 *YPT11* と *MTM1* の関係を調べるために二重破壊株を作成したところ、致死であった。この二重破壊株の表現型を調べる目的で制御可能なプロモーター下で *MTM1* を発現する二重破壊株を導入し、 *Mtm1* 枯渇下で生育をとめる株を作成した。 *MTM1* の発現をとめた細胞は 24 時間後に成長を停止し始めるが、それより早い時期 (3 時間後) において、ミトコンドリア分配に欠損が見られた。この時、ミトコンドリアは芽に分配されずに母細胞の芽から離れた部位に蓄積していた。これらの結果から、 *Ypt11* と *Mtm1* は共にミトコンドリア分配に機能しているが、その関与の仕方は並列的であり、片方が機能しない時はもう片方の機能によってミトコンドリア分配がおこなわれ、両方が欠損するとミトコンドリア分配がおこなわれなくなり生育をとめてしまうと考えられる。

Ypt11 と *Mtm1* の細胞内での局在を間接蛍光抗体染色法により調べた。 *Ypt11* は *Myo2* と共局在を示し、芽の成長時には芽の先端に、細胞質分裂時には芽の頸部に局在していた。一方、 *Mtm1* はミトコンドリアに存在すること、さらに興味深いことに、 *Mtm1* の局在は芽に存在するミトコンドリアで強く観察された。

以上の成果は出芽酵母ミトコンドリアの分配機構を解明したものであり、今後、他の生物種でのオルガネラ分配機構研究に強いインパクトを与えるものと予想される。本論文の一部は指導教官との共同研究であるが、ミトコンドリアの分配に関する現象の発見とそれに関する遺伝子の機能解析は申請者が行ったものである。審査委員全員一致で、申請者が博士 (理学) を受けるに相応しいことを認めた。