

論文審査の結果の要旨

氏名 小谷 哲也

本論文はヒトミトコンドリアに局在する G タンパク質である **ObgH1** と **Mtg1** の機能解析について述べられている。

ミトコンドリアには、核 DNA とは異なる独自の DNA (mtDNA) がある。その mtDNA にコードされた蛋白質を翻訳するため、ミトコンドリア内には独自の蛋白質合成系が存在し、独自のリボソームがある。ミトコンドリアリボソームは核 DNA にコードされたリボソーム蛋白質と mtDNA にコードされたリボソーム RNA (rRNA) が組み合わさって形成されるが、その生合成機構の詳細については、あまり理解されていない。近年、ミトコンドリアリボソームの生合成の異常と神経変性疾患との関連が示唆されており、このような疾患の発症機構を理解するには哺乳類ミトコンドリアリボソームの生合成機構の解明が必要だと考えられる。そこで論文提出者はバクテリアや酵母ミトコンドリアでリボソームの生合成に関わると言われている GTPase のホモログでヒトのミトコンドリアに局在する **ObgH1** と **Mtg1** の機能解析をすることで、哺乳類ミトコンドリアリボソームの生合成機構についての知見を得ることを目指した。

論文提出者はまず **ObgH1**、**Mtg1** のミトコンドリア内での局在の解析を行った。その結果、**ObgH1** や **Mtg1** はミトコンドリアの内膜にマトリクス側から相互作用していることが示唆された。また、ミトコンドリアリボソームとの相互作用の解析により、**ObgH1** も **Mtg1** も GTP 型でリボソームの大サブユニットと特異的に結合することを明らかにした。**Mtg1** に関してはミトコンドリアリボソームの大サブユニット依存的な GTPase 活性を持つことも明らかにした。このことから **Mtg1** は GTP 型でミトコンドリアリボソームの大サブユニットに結合すると、GTP を加水分解し、GDP 型になるとリボソームから解離することがわかった。**Mtg1** とミトコンドリアリボソームの大サブユニットとのクロスリンク実験により、**Mtg1** が細胞周期に関わる **C10orf46** と相互作用することが示唆された。

次に、**ObgH1**、**Mtg1** を RNA 干渉法によりノックダウンした時のヒト培養細胞への影響について解析した。**ObgH1** や **Mtg1** をノックダウンした時のミトコンドリアリボソームの rRNA やリボソーム蛋白質についての変化は検出されなかったが、**ObgH1** をノックダウンすると呼吸鎖複合体の Complex V のサブユニットである ATP6 や ATP8 の合成量

が特異的に上昇し、また、Complex Vのアセンブリーも異常になることが明らかになった。それに対して、Mtg1をノックダウンすると全体的にミトコンドリアの翻訳活性が低下し、さらに呼吸鎖複合体のアセンブリーも全体的に異常になることがわかった。

本論文で得られた結果から ObgH1、Mtg1 ともに GTP 型でミトコンドリアリボソームの大サブユニットに結合し、ミトコンドリアにおける翻訳や呼吸鎖複合体の形成に関与していることが示唆された。Mtg1 はミトコンドリアの翻訳の全体的な活性や多くの呼吸鎖複合体の形成に関与することが示唆されたので、ミトコンドリアリボソームの生合成に関わっている可能性が高い。ObgH1 はノックダウンすると Complex V のサブユニットの翻訳活性の上昇や Complex V のアセンブリーの異常といった Complex V に特異的な影響が出ており、Complex V に特異的に働く因子である可能性が考えられる。

近年、哺乳類ミトコンドリアリボソームの生合成の異常とヒト疾患の関連が指摘されており、本研究は哺乳類ミトコンドリアリボソームの生合成に関する新たな知見を与えるとともに、今後の疾患の発症機構の研究の基盤となる重要なものであると言える。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1579 字