

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	村 上 紘 一
論文審査担当者	主 査	内科学	片 岡 圭 亮	
	解剖学	久保田 義 顕	先端医科学	佐 谷 秀 行
	内科学	田野崎 隆 二		
学力確認担当者：			審査委員長：久保田 義顕	
			試問日：2021年 2月10日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：OGT Regulates Hematopoietic Stem Cell Maintenance via PINK1-Dependent Mitophagy (O-GlcNAc転移酵素によるPINK1依存性マイトファジーによる造血幹細胞維持に関する研究)				
<p>本論文では、翻訳後修飾の一つであるO-GlcNAc化を触媒する唯一の酵素であるO-GlcNAc転移酵素 (OGT) がPINK1依存性マイトファジーを介したミトコンドリア品質管理により造血幹細胞維持に必須の役割を果たす事を示した。</p> <p>審査では、OGT欠損細胞を移植した場合と、移植せずOGTを欠損させた場合の実験結果の違いの原因に関して問われた。移植マウスでは、レシピエントに放射線照射が行われており、生着する骨髄ニッチにも障害が起きているため、環境へ適応するためにドナー由来の造血幹細胞にストレスがかかることや、残存するレシピエント細胞との競合が生じることが原因と推測されると回答された。赤血球においてもグルコサミンは重要な代謝物だが、赤血球分化において脱核した後もOGTは機能しているかについて問われた。OGTには核に局在するアイソフォーム以外に、細胞質やミトコンドリアに局在するアイソフォームも存在しており、脱核した後も重要な機能を担っていると推測されると回答された。OGTをコードする遺伝子座はX染色体上に存在しているが、性差に影響しているかを問われた。今回の研究の中では実験にオスを用いた場合とメスを用いた場合に有意な差は見られず、性差には大きな影響がないと回答された。解糖系が優位と一般に考えられている造血幹細胞の代謝について、ミトコンドリアの重要性について問われた。ミトコンドリアが障害されると造血幹細胞の機能が低下するという報告は多くなされており、ミトコンドリアも造血幹細胞において重要な役割を果たしていること、また解糖系とミトコンドリアでのTCAサイクルが分断されることで、解糖系の中間代謝産物がペントースリン酸経路へ利用されることがDNA合成など他の機能に有利に働いていると推測されると回答された。OGTの機能を制御する上流因子について問われた。直接Ogtの発現を制御する上流因子については検討できていないが、O-GlcNAc化は基質であるUDP-GlcNAcの量によって調節されるため、代謝動態がOGTの機能の一つの制御因子であると回答された。今回OGTのターゲットとしてマイトファジー制御に重要なPINK1が挙げられたが、PINK1導入によって部分的な改善が得られたのみであったことから、他の標的分子について問われた。OGTは翻訳後修飾を担う酵素であり、遺伝子発現以外の機序でタンパク質の機能を調整していることは确实だと考えているが、造血幹細胞を用いた実験系では得られる細胞数が少なく、十分な検討が行えていないため、今後の検討課題として考えていきたいと回答された。</p> <p>以上、本研究は造血幹細胞におけるOGTの翻訳後修飾の標的が未解明であることなど検討すべき課題を残すものの、造血幹細胞維持における糖鎖修飾酵素の機能を詳細に明らかにした点において有意義な研究であると評価された。</p>				