

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Mechanisms of ubiquitination-dependent lysosomal traffic of monomeric and oligomeric plasma membrane proteins
著者(和文)	Burana Daocharad
Author(English)	Dauocharad Burana
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10267号, 授与年月日:2016年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:駒田 雅之,岩崎 博史,太田 啓之,中戸川 仁,中村 信大
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10267号, Conferred date:2016/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		Burana Daocharad	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名	
	主査	駒田 雅之	教授	審査員	中村 信大	准教授	
	審査員	岩崎 博史	教授				
		太田 啓之	教授				
		中戸川 仁	准教授				

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は、「Mechanisms of ubiquitination-dependent lysosomal traffic of monomeric and oligomeric plasma membrane proteins」と題し、三章から構成され、ユビキチン化による細胞膜タンパク質のリソソームへの輸送・分解の新たな制御機構を明らかにした細胞生物学の研究論文である。

第一章「Introduction」では、まずタンパク質のユビキチン化による機能制御の普遍性と多様性について概説し、その主な機能の1つである細胞膜タンパク質のリソソームへの輸送と分解、すなわちダウンレギュレーションの制御機構について、上皮細胞増殖因子（epidermal growth factor, EGF）受容体を例に挙げて解説している。そして最後に、細胞膜上で多量体を形成する膜タンパク質 caveolin-1 について、そのリソソーム輸送にユビキチン化タンパク質複合体の解離を促進する ATP アーゼである VCP が必要であることを述べ、細胞膜タンパク質のダウンレギュレーションの制御機構の研究における本研究の位置づけと意義を明確にしている。

第二章「Materials and Methods」では、本研究で行った実験手法の詳細を記し、他者が実験結果の再現性の確認を行うことを可能にしている。

第三章「Results and Discussion」では、本研究の結果と考察を Part I と Part II に分けて述べている。Part I では、機能未知のユビキチン結合タンパク質 Ankrd13 と共免疫沈降するタンパク質を質量分析法で解析し、VCP タンパク質を同定している。そして、両者の結合がタンパク質ユビキチン化と Ankrd13 のユビキチン結合モチーフ UIM に依存した間接的な結合であることを示している。さらに、VCP と結合することが知られている細胞膜タンパク質 caveolin-1 を含め、Ankrd13・VCP・caveolin-1 が細胞内で三者複合体を形成することを示している。細胞に Ankrd13 を過剰発現させると肥大化した異常エンドソームの形成が誘導され、その膜上に Ankrd13、VCP、caveolin-1 が蓄積することを示し、この現象は Ankrd13 の過剰発現が caveolin-1 のエンドソーム内部小胞への取り込み（リソソームへの輸送経路）を抑制したためであると考察している。さらに Ankrd13 の過剰発現がユビキチン化依存的に caveolin-1 の多量体形成を安定化することを示し、また質量分析実験の結果から、caveolin-1 がリジン 63 連結型ユビキチン鎖修飾を受けること、Ankrd13 がリジン 63 連結型ユビキチン鎖に選択的に結合することを示している。以上の結果を合わせ、Ankrd13 が VCP と協調してユビキチン化された caveolin-1 多量体の解離を促進することにより、caveolin-1 のエンドソーム内部小胞への取り込み（リソソーム輸送）を促進する機能を有していると結論づけている。これは、多量体を形成する細胞膜タンパク質を効率よくダウンレギュレーションするための新たな分子機構を提唱するものである。

Part II では、EGF の結合によって活性化された EGF 受容体を受けるユビキチン化の詳細なパターンを、1) ユビキチン鎖に結合してそれをトリプシン消化から保護する人工タンパク質 TR-TUBE、2) 特定の連結型のユビキチン鎖を選択的に加水分解する脱ユビキチン化酵素、3) 高感度定量型質量分析器を用いた実験を組み合わせで解明している。そして、EGF 受容体は主にユビキチン 4~6 分子程度からなるリジン 63 連結型ユビキチン鎖の修飾を受けること、また EGF により活性化された EGF 受容体が細胞膜上でユビキチン化された後、細胞膜からエンドソームに輸送される間にさらなるユビキチン化修飾を受けることを示している。以上の結果は、EGF 受容体のダウンレギュレーションの分子機構を正確に理解する上で重要な知見を与えるとともに、タンパク質にコンジュゲートされたユビキチン鎖の長さを正確に決定する方法を世界に先駆けて開発したという点において、ユビキチン研究の分野で重要な意義を有する研究成果であると締めくくっている。

以上を要するに、本論文は 1~2 量体として存在する細胞膜タンパク質のリソソーム輸送の制御機構の詳細、および多量体を形成する細胞膜タンパク質に特異的なリソソーム輸送の新たな制御機構を示したものであり、細胞膜タンパク質の発現制御ならびにタンパク質のユビキチン化修飾の研究分野において細胞生物学上の新たな知見を与えたものであり、理学的貢献するところが大きい。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。