

審査の結果の要旨

氏名 林 裕輝

膜タンパク質はヒトゲノムにコードされた全タンパク質の 20~30%程度を占め、細胞膜やオルガネラ膜に局在する細胞の主要な構成成分である。これらは、細胞間の接着やコミュニケーション、細胞内シグナル伝達、タンパク質や脂質などの生体分子の代謝など多種多様な役割を果たし、細胞の機能や恒常性維持に極めて重要である。これら膜タンパク質が正常に機能するためには、その主要な合成の場である小胞体において、膜タンパク質の適切な品質管理が行われる必要がある。

新たに翻訳された膜タンパク質の前駆体は、翻訳されるとすぐに小胞体膜へと挿入される。これらは小胞体膜上において、様々なシャペロンに介助されながらフォールディングされ、立体構造を獲得する。正常な立体構造を獲得できたものはゴルジ体や細胞膜などへと搬出されて正常タンパク質として機能する一方、フォールディングに失敗したものは小胞体に蓄積する。このような不良膜タンパク質は小胞体に蓄積して細胞毒性を発揮しうるため、速やかに細胞内から除去されなければならない。ユビキチン-プロテアソーム系依存的な小胞体関連分解は小胞体における不良膜タンパク質の主要な分解経路であり、その詳細な分子メカニズムは解明されつつある。さらに、一部の不良膜タンパク質は、オートファジー-リソソーム系を介しても分解されることが知られている。しかし、小胞体において不良膜タンパク質がオートファジー分解される詳細な分子メカニズムはほぼ未解明であった。

以上の背景に基づき、本研究は不良膜タンパク質が小胞体においてどのように認識され、オートファジー分解へとターゲティングされるかを解明することを目的として実施された。申請者は、小胞体膜に局在し、かつ効率よくオートファジー分解されるような artificial な不良膜タンパク質モデルを作製し、その分解メカニズムを解析した。以下に本研究によって得られた主要な知見をまとめる。

1. 小胞体において、不良膜タンパク質は基質ユビキチン化を介して選択的にリソソーム分解へとターゲティングされる
2. オートファジーレセプターTOLLIP は、小胞体における不良膜タンパク質を認識してリソソーム分解へとターゲティングする
3. ER-phagy レセプターCCPG1 が、小胞体における不良膜タンパク質の分解に必要な
4. 小胞体膜上で凝集した gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRH)の疾患関連変異体のリソソーム分解は、TOLLIP 過剰発現により促進される

独自に作製した artificial な不良膜タンパク質モデルを用いることで、小胞体における不良

膜タンパク質のオートファジー分解には、基質ユビキチン化、オートファジーレセプター **TOLLIP**、**ER-phagy** が重要であることが示唆された。このうち **TOLLIP** は小胞体膜上の **native** な膜タンパク質や細胞質オートファジー基質の分解は促進せず、小胞体膜上の不良膜タンパク質モデルを選択的に、かつユビキチン鎖認識ドメイン **CUE** 依存的にリソソーム分解へとターゲティングした。このことから、**TOLLIP** は小胞体膜上のユビキチン化不良膜タンパク質を選択的に分解へ導く重要な品質管理因子であることが示唆された。さらに、小胞体の一部が隔離膜に取り囲まれてオートファジー分解される機構である **ER-phagy** に必要なレセプター **CCPG1** が不良膜タンパク質モデルの分解に必要なことから、更なる検討が必要であるものの、**TOLLIP** が不良膜タンパク質を **ER-phagy** へターゲティングしている可能性が提示された。

本研究では **artificial** なモデル基質を主に用いて解析が行われたが、**TOLLIP** は実際に性腺機能低下症の患者で見られる **GNRHR** 変異体による小胞体膜上の凝集体に対しても、分解促進効果を持つことが明らかになった。これは、**TOLLIP** 依存的な不良膜タンパク質の分解経路の活性化が疾患の新たな治療戦略として臨床応用へ繋がる可能性を示唆している。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。