

審査の結果の要旨

氏名 小森 禎之

本研究は、パーキンソン病に関連するタンパク質 **Rab29** の生理的な機能を解明するため、**HEK293** 細胞及び **RAW264.7** 細胞を用いて **Rab29** における翻訳後修飾やその詳細、また **Rab29** と相互作用する分子の同定を行っている。これにより、以下のような結果を得ている。

1. クロロキン (**CQ**) によって細胞にリソソームストレスを与えたときに **Rab29** がリン酸化されることを発見した。これは **S185** にあり、**S185** のリン酸化によって **CQ** 処理時に見られるリソソームの肥大化が抑制されることが観察された。この部位のリン酸化の責任キナーゼは、精製タンパク質を反応させる実験により **PKC α** と推定された。**PKC α** の活性化により **Rab29** の局在は、**CQ** 投与時と同様にリソソームへと変化し、**PKC α** の抑制によりこれが消失することも判明した。また、すでに知られていた **Rab29** の相互作用キナーゼ **LRRK2** の抑制でも **PKC α** 活性化及び **CQ** 処理時の **Rab29** のリソソームへの局在が抑制されることを解明した。これらから、**LRRK2** による **Rab29** の **S72** におけるリン酸化及び **PKC α** による **Rab29** の **S185** におけるリン酸化両方が **Rab29** のリソソームへの局在に必要であることが示された。

2. **Rab29** のリソソーム局在に関わる分子の同定を目的として、**APEX2** を使い、**Rab29** の **CQ** 処理の有無での近傍プロテオームをそれぞれ同定した。**CQ** 処理時のサンプルにはエンドソーム系の分子が多く含まれていたため、特に **Retromer** の分子に着目した。**VPS26a**、**VPS26b**、**VPS29**、及び **VPS35** は、いずれのノックダウンにおいても **CQ** 処理におけるリソソームの肥大化が亢進したが、このうち **VPS26a** と **VPS35** のノックダウンでのみ **Rab29** のリソソームへの局在が抑制された。このことから、**VPS26a** と **VPS35** はリソソームストレス時に **Rab29** をリソソームに局在移行させる機能があると考えられた。

以上、本論文は培養細胞におけるリソソームストレスの誘導とリソソームの形態及び **Rab29** の局在を通して **Rab29** のリソソームストレス時におけるリン酸化とその責任キナーゼ **PKC α** 、さらには **Rab29** の局在を制御する分子として **VPS26a** と **VPS35** を同定した。本研究では、パーキンソン病に関連する分子である **Rab29** の機能解明により、パーキンソン病の発症メカニズムに重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。