

## 博士論文（要約）

論文題目 小胞体上の分泌タンパク質出芽部位 ER exit site の局在制御機構

氏 名 篠原 健太郎

小胞体は細胞質全体に大きく広がった膜構造を形成し、分泌タンパク質が合成されるオルガネラである。合成された分泌タンパク質は、小胞体上の特殊なドメインである ER exit site において COPII 被覆小胞に積み込まれて出芽し、ゴルジ体を経て細胞外へと分泌される。

ER exit site は、哺乳動物の 1 細胞あたり数百個存在し、細胞質全体に広く分布している。また、その細胞内局在には特徴があり、核近傍側ではお互いに密集して局在するのに対し、細胞質側では一つ一つが離れて局在している。細胞内の ER exit site は、COP II 被覆小胞の出芽部位として全て同様の機能を有するものと考えられてきたが、核近傍側に密集した ER exit site は、巨大分子コラーゲンの分泌に必要であることを示唆する知見が報告された。このことは、核近傍側の ER exit site と細胞質側の ER exit site との間で機能や分泌動態に違いがあることを示唆している。また、小胞体からの輸送機構を解明するためには、COP II 被覆小胞の形成や輸送に着目した解析だけでなく、ER exit site の細胞内局在に着目した解析も重要であることを示唆するものである。しかしながら現在、ER exit site の細胞内局在に着目した知見は乏しく、核近傍側と細胞質側の ER exit site との間で機能や分泌動態に違いを生じさせる分子機構は不明である。

本研究では、細胞内の ER exit site を核近傍側に密集した群と細胞質側に点在した群とに分類し、pH 変化に伴って ER exit site の局在が両群の間で大きく変化することを新たに見出した。さらに、これを一つの手段として用いることで、それぞれの細胞内局在制御に関与する分子機構の解析を行った。

本研究の結果、ER exit site はモータータンパク質の制御を受け、pH 変化に伴って小胞体膜上を移動することが明らかとなった。さらに、この分子機構が細胞質側と核近傍側の ER exit site の機能や分泌動態に違いを生じさせる可能性が示唆された。