



Title	カーゴ受容体APPとAlcadein の機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	白木, 柚葉
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13174号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/69958
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yuzuha_Shiraki_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 白木 柚葉

審査担当者	主査	教授	鈴木 利治
	副査	教授	前仲 勝実
	副査	教授	中川 真一
	副査	准教授	多留 偉功

学位論文題名

カーゴ受容体 APP と Alcadin α の機能解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

キネシン-1 は神経細胞で順行輸送を行う主要な分子モーターであり、その特性は生物物理学的によく解明されている。しかし、キネシン-1 がどのようなタイプのカーゴ小胞を輸送しているのは未解明な点が多く、白木の所属する研究室では、これまで APP と Alc α がキネシンの主要カーゴ受容体として機能する事を報告してきた (*EMBO. J.* [2007] 26, 1475; *Traffic* [2012] 13, 834; *Mol. Biol. Cell* [2017] 28, 3844)。しかしながら、APP カーゴや Alc α カーゴがどのような積荷を輸送しているのかは、ほとんど未解明であった。白木柚葉は、この問題の解明を目指す研究を行った。マウス脳抽出物からサイズ分画法を用いて輸送小胞分画を分離し、さらに APP および Alc α の特異抗体を用いて APP カーゴと Alc α カーゴをそれぞれ分離した。それぞれのカーゴに含まれるタンパク質を LC-MS/MS で分離・解析しタンパク質の同定を行った。それぞれのカーゴ小胞には輸送小胞に特徴的な Rab GTPase 等が 30%程度共通して回収されたが、残りの 70%はカーゴに特徴的なタンパク質であった。これらの中から Alc α カーゴに特徴的なタンパク質として Wnt シグナルの受容体分子に着目し解析を進めた。Wnt シグナルの受容体遺伝子 KO マウスと白木柚葉が所属する研究室で作成した Alc α 遺伝子 KO マウスの表現型が類似性を示す事が着目の理由である。Alc α -KO マウスでは、受容体が神経末端へ輸送されている量が有意に減少していた。完全に無くならないのは APP が Alc α の積荷を代替輸送するシステムがあるからである (*Mol. Biol. Cell* [2017] 28,3844)。これは、受容体の輸送速度解析からも実証できた。Alc α -KO マウスの神経末端では、Wnt シグナルを受けて活性化するセカンドメッセンジャー系の反応が弱くなっている事を発見し、これが Alc α -KO と受容体-KO マウスの表現型類似性を引き起こしていることを示唆した。

これは要するに、神経細胞で Wnt シグナル受容体を輸送する仕組みを世界に先駆けて解析した成果であり、神経軸索の伸張、分化、回路形成に特異的カーゴの機能が関わっている事を実証した、極めて先端的な研究である。研究成果は、発生生物学的に極めて重要であるだけでなく、軸索輸送に関わる神経変性疾患の理解に貢献する。現在、Wnt シグナル専門化と共同研究を進めており、研究のさらなる進展は細胞生物学分野の研究に貢献すること大である。

よって、著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格があるものと認める。