HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	カーゴ受容体APPとAlcadein α の機能解析 [全文の要約]
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/2115/69961
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Yuzuha_Shiraki_summary.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏　名　　白 木 柚 葉

学 位 論 文 題 名

カーゴ受容体 APP と Alcadein α の機能解析

長い突起を有する神経細胞では、微小管に沿って運動するモータータンパク質によるタンパク質輸送システムが発達している。カーゴ受容体タンパク質はモータータンパク質と輸送小胞の結合を担うタンパク質であり、選択的な積み荷輸送を制御する機能を持つと考えられている。アミロイドベータ前駆体タンパク質（APP）と Alcadein α（Alcα）は神経細胞で主要な Kinesin-1 モータータンパク質に結合するカーゴ受容体タンパク質である。APP と Alcαはそれぞれ独立した小胞で運ばれる経路が主要であることが明らかである。しかし、積み荷タンパク質は未解明であり、積み荷の選択性についても明らかではない。本研究では APP と Alcαが輸送する積み荷タンパク質を明らかにし、並びに APP と Alcαの機能を解明することを目的に研究を行った。

APP または Alcαが輸送する積み荷タンパク質を明らかにするため、APP 小胞または Alcα小胞内に含まれるタンパク質の同定を行った。その結果 APP 小胞または Alcα小胞特異的なタンパク質が多く同定された。同定したタンパク質の中でも Alcα小胞 IP サンプルから同定した X 受容体に着目し解析を行った。

X はマウス初代培養神経軸索内で Alcαと共局在を示し、Alcαを KD すると神経軸索内の X 量が有意に減少することから、X は Alcα小胞による軸索輸送を受けることが示された。しかし、積み荷の選択性は明らかではない。よって次に X が APP 小胞によっても輸送されうるのか解析した。その結果、X は APP によっても軸索輸送されるが、Alcα小胞がより多くの X を輸送することが示唆された。APP、Alcα KO マウス脳から、神経終末であるシナプス部位を濃縮したシナプトソーム画分を調製し、含まれる X 量を解析した結果、両 APP、Alcα KO マウスで X 量が有意に減少していた。よって APP、Alcαによる輸送が X の神経終末への局在を制御しうることが明かになった。

本研究では APP、Alcαが輸送する積み荷タンパク質を同定し、特に X 受容体に関して解析を行った。X は APP と Alcαによる軸索輸送を受けることが明らかになったが、Alcαがより多くの X を輸送することや、APP と Alcαがそれぞれ単独の小胞を形成すること、Alcαの KD で X の輸送量が減少することからも APP と Alcαが X を輸送する機能はお互いに補償し合うものではなく、それぞれが別々の機構で X の輸送を制御していると考えられる。本研究は一つの積み荷タンパク質の輸送が複数のカーゴ受容体によって制御されることを示すものであり、タンパク質の局在がより複雑に制御されていることを示唆するものである。