



Title	Mechanisms of NLRC5 nuclear import and retention for enhanced MHC class I transactivation [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	朱, 宝慧
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第16056号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92772
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/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	ZHU_Baohui_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（医 学） 氏 名 Zhu Baohui

主査 教授 福原 崇介
審査担当者 副査 教授 村上 正晃
副査 教授 氏家 英之

学 位 論 文 題 名

Mechanisms of NLRC5 nuclear import and retention for enhanced MHC class I transactivation
(NLRC5 の核内輸送および保持による MHC クラス I 転写活性の増強メカニズム)

審査にあたり、まず副査の氏家教授から IFN γ による NLRC5 の核移行のメカニズムについて質問があった。申請者は、IFN γ は NLRC5 と KPNA6/GCN5 の結合をより強く、あるいは NLRC5 と CRM1 の結合をより低く誘導する可能性があり、現在この仮説を確認するために IP 実験を行っていますと答えた。また、LRR のメカニズムは？NLRC5 の構造が局在化において機能を変える可能性はあるのか？と質問された。申請者は様々な変異を誘導したが、それでも特定の NES 部位を絞り込むことはできず、複数の NES が協力して NLRC5 の細胞シャトリングに機能している可能性がある。また、我々の共同研究者が NLRC5 の不活性型と活性型のタンパク質構造を予測したところ、不活性型では LRR が CARD と NACHT ドメインを覆う役割を果たしているのに対し、活性型では CARD と NACHT ドメインが露出しており、構造の変化も NLRC5 の機能と細胞局在に重要な役割を果たしている可能性があると答えた。また、FACS 分析における、MHC クラス I の細胞表面誘導が低いことに関わる質問があった。申請者は、293T 細胞における MHC I の内因性発現は低く、これが細胞表面の MHC クラス I 分子の明らかな違いを検出できなかった理由の一つかもしれない。細胞株を変えてみたり、より長い時点を試してみたりする予定である。加えて、NLRC5 だけが MHC クラス I を誘導する因子ではなく、他にも細胞表面 MHC クラス I の発現に重要な経路やメカニズムが存在するかもしれないと回答した。

副査の村上先生から NLRC5 は当初、どのように見つかったのかと質問があった。申請者は、NLRC5 を研究した主な理由は、当時は NLR の機能があまり研究されていなかったこと、マウスのリンパ球で高発現する候補を複数見つけ、その中で NLRC5 が最有力候補の一つであったこと、MHC クラス I を検出するためにいくつかの最有力候補の KO スクリーニングを行い、さらに NLRC5 に注目したことであると答えた。また、GCN5 のアセチル化機能をチェックしたのかにつ

いて質問された。申請者は、GCN5がNLRC5のアセチル化機能を持つかどうかをウェスタンブロッティングで調べたが、アセチル化されたNLRC5は検出できなかったと述べた。

最後は主査の福原教授より、異なる組織・細胞株におけるGCN5の発現レベル、局在と機能はどのようなになっているかと質問された。申請者は、GCN5はヒト、マウスなど様々な生物に存在し、様々な細胞株で高い発現レベルを示しているが、免疫蛍光のデータで示したように、主に細胞の核に局在している。GCN5の機能として最も研究されているのは、ヒストンのアセチル化とタンパク質のアセチル化である。また、GCN5がCRM1のリクルートメントを阻害することにより、タンパク質の輸出を阻害することが明らかになるなど、GCN5の新たな機能が最近の研究で明らかになりつつあり、本研究でGCN5に注目した理由の一つでもあると説明した。また、IFN γ 刺激だけで、すでに免疫蛍光の結果でNLRC5の明らかな核集積が誘導されるのに対して、細胞分画のデータではLMB処理ありの条件しか選択されてないが、LMBなしの条件は確認したかについて質問された。申請者は、細胞分画解析ではLMB刺激なしでも確認したが、NLRC5は主に細胞質に存在するため、LMB処理なしでは核分画のタンパク質バンドは強く検出されないことを解凍した。以上の通り、質問には全ての確に回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。