HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	KLC1リン酸化によるJIP1-KLC結合およびAPP軸索輸送制御の解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	千葉, 杏子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12277号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kyoko_Chiba_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　千　葉　杏　子

	主　査	教　授	鈴　木　利　治
審査担当者	副　査	教　授	木　原　章　雄
	副　査	准教授	多　留　偉　功
	副　査	講　師	米　田　宏

学 位 論 文 題 名

KLC1 リン酸化による JIP1-KLC 結合および
APP 軸索輸送制御の解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

キネシン-1 は神経で順行輸送を行う主要な分子モーターであり、カーゴを結合する 2 本の軽鎖(KLC)とモータードメインを含み微小管と結合する 2 本の重鎖(KHC)からなる四量体である。アミロイドβタンパク質前駆体 APP は I 型の膜タンパク質であり、キネシン-1 によって輸送される主要なカーゴの一つである。In vitro における実験から、キネシン-1 が微小管上を移動する速度は解析が進んでいた。千葉杏子が所属する研究室では、APP カーゴ小胞が、同じくキネシン-1 に直接結合し、輸送される Alcαカーゴ小胞と比較してより高速で輸送されることを報告してきた（*EMBO. J.* [2007] 26, 1475）。千葉杏子はこの仕組みを解明し、さらに APP カーゴとキネシン−1 の結合解離の分子機構を解明した。（１）APP の高速輸送には JIP1 タンパク質が必須であるが、その仕組みは明らかになっていなかった。千葉杏子は、APP 高速輸送には JIP1 と KLC1 間の相互作用が必要である事を見いだし、その分子機構を解明し、これまでの報告とは異なる複雑な結合様式が APP 輸送の高速化には必須であることを見いだした（*Mol. Biol. Cell* [2014] 25, 3569）。また、この研究の最中、小胞輸送を解析するツールを九州大学工学院との共同研究により開発した（*Traffic* [2014]15, 1）。さらに、（２）JIP1 と KLC1 の結合が KLC1 のリン酸化によって制御される事を見いだし、リン酸化サイトを同定した。このアミノ酸 Thr をリン酸化を模した酸性アミノ酸 Glu に置換した KLC1 を発現する神経細胞では、JIP1 の結合が減弱すると同時に APP カーゴ小胞の高速輸送が障害を受けることを細胞生物学的に実証した。リン酸化サイト特異抗体を用いて、JIP1 と結合している KLC1 のリン酸化状態が低いことを生化学的に証明した。

これは要するに、これまで同じ分子モーターは同じ速度でカーゴを輸送すると考えられていたが、実際に in vivo では異なる速度で様々なカーゴを輸送していることに対し、細胞生物学的に明解な「解」を与えた研究である。さらに、モーターとカーゴ分子を接続しているアダプター分子 JIP1 がモーターの機能を制御する分子機構を解明した先駆けの研究である。APP カーゴの場合、軸索順行輸送の停滞は神経毒性をもつ Aβの産生を促進する事が知られており、APP カーゴの輸送制御機構の解明は、細胞生物学的研究の進展に大きく貢献するだけでなく、アルツハイマー病のような神経変性疾患の発症機構の理解に貢献する研究である。

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。