



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Kinesin-1カーゴ分子Alcadein α の神経軸索輸送機構の解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	蘇武, 佑里子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13175号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69379
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuriko_Sobu_review.pdf, 審査の要旨



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 蘇 武 佑 里 子

審査担当者	主 査	教 授	鈴 木 利 治
	副 査	教 授	中 川 真 一
	副 査	准教授	多 留 偉 功
	副 査	講 師	米 田 宏

学 位 論 文 題 名

Kinesin-1 カーゴ分子 Alcadin α の神経軸索輸送機構の解析

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。Alcadin α (Alc α)は I 型の膜タンパク質であり、キネシン-1 に直接結合しカーゴ小胞輸送を行う分子である (*EMBO J.* [2007] 26, 1475)。Alc α は細胞質領域の WD ドメインを介して KLC と直接結合しキネシン-1 を活性化する (*Traffic* [2012] 13, 834) するが、その分子制御機構は明らかになっていなかった。また、Alc α カーゴがゴルジ体から選択的に形成される仕組みも未解明であった。蘇武佑里子はこの分子機構を解明した。(1) Alc α と KLC との結合には Alc α のリン酸化が必要であることを見だし、Alc α の 2 つの WD ドメイン間に存在する酸性アミノ酸領域内の 3 つの Ser 残基のリン酸化を生化学的解析により同定した。このリン酸化サイトに変異を導入した Alc α (Alc α 3A)は KLC との結合能を完全に失った。しかしながら、Alc α 3A を発現した神経細胞では Alc α カーゴがキネシン-1 による輸送を受けることから、その詳細な分子機構の解明に取り組んだ。その結果、(2) KLC 結合能を失った Alc α 3A は、同じキネシン-1 による輸送を受ける APP カーゴに取り込まれて輸送を受ける事を明らかとした。これは、カーゴの代償的輸送機構を実証した初めての例である。すなわち、神経細胞では APP と Alc α は、おなじモーター分子であるキネシン-1 による輸送を受けるが、それぞれ独自のカーゴで異なる速度で輸送されている。しかし、KLC 結合能を持たない Alc α は高頻度で APP カーゴに含まれ、APP の速度で輸送されていた。さらに、蘇武佑里子は、Alc α カーゴが形成される Golgi exit では、Alc α のリン酸化が kinesin-1 との結合を引き起こし、選択的小胞出芽と選別輸送が行われる分子機構を、世界に先駆けて初めて明らかとした。

これは要するに、同じ分子モーターで輸送されるカーゴ小胞の選択的な形成がモーター分子との結合に依存する事を初めて実証した研究であり、細胞生物学的に未解明であった特異的カーゴ小胞の形成機構とモーター分子との結合制御機構を解明した優れた研究であり、細胞生物学の進歩に貢献すること大である。また、積荷分子の輸送障害による神経系疾患の理解に貢献する瀬岡である。研究成果の一部は、米国細胞生物学会の Official Journal (*Mol. Biol. Cell* [2017] 28, 3844) に公表した。

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。