

Identification of a five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER

著者	Shakoori Abbas
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成17年7月
page range	48-48
year	2005-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15918

学位授与番号	甲第 1681 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	Shakoori Abbas
学位論文題目	Identification of a five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER (ゴルジ装置と小胞体に局在する 5 回膜貫通型蛋白質ファミリーの同定)
論文審査委員	主 査 教 授 源 利 成 副 査 教 授 山 本 博 教 授 善 岡 克 次

内容の要旨及び審査の結果の要旨

[目的] ゴルジ体の構造は小胞輸送の輸出入の平衡の上に巧妙に維持されている。近年, golgin 蛋白質群などゴルジ体膜の細胞質側に局在する表在性膜蛋白質が膜の接着や融合を通じてゴルジ体の構造維持や調節に関わっていることが明らかになってきたが, そのメカニズムは明らかにされていない。一方, ゴルジ体に局在する膜貫通蛋白質群の多くは膜貫通部位にあるゴルジ体局在化シグナルを介してゴルジ体膜上で会合し複合体を形成する。そして, この複合体がゴルジ体に滞留し局在化することにより, ゴルジ体層板構造の形成に寄与している可能性が示唆されている。しかし, これらの膜貫通蛋白質群の会合の分子機構や, 膜貫通蛋白質群と表在性膜蛋白質群との相互作用についての解析は進められていない。とくに, ゴルジ体膜の細胞質側に局在する GM130 や GRASP65 などゴルジ体の構造維持に働く蛋白質が, ゴルジ体膜の何を認識して結合しているのかは不明である。本研究では, ゴルジ体に局在する複数回膜貫通蛋白質ファミリーがゴルジ体への蛋白質局在化や構造維持に関与しているという仮説のもとに, それらの同定と局在や機能を解析した。[方法, 結果および考察] 蛋白質配列データベースより, ゴルジ体に局在しゴルジ体-小胞体間の輸送に機能していることが酵母において報告されている Yip1p と有意な相同性を示す 5 回膜貫通蛋白質群を同定した。このタンパク質群をコードする遺伝子は植物やハエ・線虫を含めた真核生物間で広く保存され, 共通の基本的機能を担っている可能性が示唆された (five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER: FinGER 蛋白質群)。ヒト FinGER 遺伝子は 8 種同定され, 本研究ではその全てをクローニングした。ノザンプロットによりヒト組織における発現を調べた結果, 全ての遺伝子が広範な組織に発現していた。とくに, 肝, 骨格筋, 前立腺や精巣に高発現していた。全ての FinGER 遺伝子にエピトープタグを付加して HeLa 細胞に一過性に発現させたところ, 低発現の細胞ではこれらの FinGER 蛋白質が GM130 と明瞭な共局在を示し, ゴルジ体へ局在することが示唆された。また, FinGER1, FinGER2, FinGER3, FinGER4, FinGER7 を培養細胞へ過剰発現させると, 小胞体に蓄積するとともにゴルジ体を細胞質に分散させる効果が観察された。この結果は, FinGER 蛋白質群が他の膜貫通蛋白質群や表在性膜蛋白質群と相互作用して, ゴルジ体の構造維持に関与する可能性を示唆している。酵母ツーハイブリッド法で解析したところ, FinGER1, FinGER2 と FinGER6 が強い相互作用を示し, 複合体を形成している可能性が示唆された。また, FinGER7 と FinGER4, FinGER5 の間でも弱い相互作用が観察された。以上の結果より, FinGER 蛋白質群が他の膜貫通蛋白質群や表在性膜蛋白質群と相互作用して, ゴルジ体の構造維持に寄与していると考えられた。

本研究は, ヒト細胞の生命現象を制御するゴルジ装置の構造維持と機能に重要な役割を果たすと推定される膜貫通型蛋白質群をはじめて同定し, その構造と機能を明らかにしたものであり, 学位授与に相応しい成果と判定された。