

## 別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 LRRK1による上皮成長因子受容体(EGFR)の細胞内輸送制御機構の解明

氏 名 慶田城 迅

## 論 文 内 容 の 要 旨

上皮成長因子(EGF)によって活性化した上皮成長因子受容体(EGFR)は、細胞表面から細胞内へ取り込まれ、early endosomeに局在するようになる。その後、活性化したEGFRを含むearly endosomeは、dyneinモータータンパク質によって微小管上を輸送されながらlate endosomeへと成熟していく。本研究において、ROCOファミリーキナーゼLRRK1が、キナーゼ活性依存的にEGFRの細胞内輸送を制御していることを明らかにした。また、この過程におけるLRRK1の基質として微小管プラス端結合因子CLIP-170を同定した。LRRK1は、CLIP-170のC末端zinc-knuckleモチーフに存在するThr-1384をリン酸化し、CLIP-170とdynein-dynactin複合体の結合を促進していた。その結果、LRRK1によるCLIP-170のリン酸化は、dynactin構成因子の一つp150<sup>Glued</sup>を微小管プラス端へ集積させていることが明らかとなった。siRNAを用いてCLIP-170をknockdownするとEGFRの細胞内輸送が阻害される。この阻害は、野生型CLIP-170、及び擬リン酸化型CLIP-170(T1384E)変異体でレスキューできたが、非リン酸化型CLIP-170(T1384A)変異体ではレスキューできなかった。このことは、CLIP-170のリン酸化が、EGFRの細胞内輸送に必要であることを示している。さらに、擬リン酸化型CLIP-170(T1384E)変異体は、キナーゼ不活性型LRRK1変異体によるEGFR細胞内輸送の阻害を抑圧することがわかった。このことは、LRRK1の下流でCLIP-170がリン酸化され機能していることを示している。これらの結果は、Dynein

による EGFR の細胞内輸送において新規のメカニズムを提唱するものであり、その分子機構として、LRRK1 による CLIP-170 リン酸化を介した dynein-dynactin 複合体のリクルートが必須であることを示している。