

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 酒井 芳樹

論 文 題 目 Histidine phosphorylation-mediated signal transduction regulates axon regeneration in *C. elegans* (ヒスチジンリン酸化を介したシグナル伝達は線虫の神経軸索再生を制御する)

### 論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(理学) 久本 直毅

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(医学) 木下 専

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(医学) 日比 正彦

## 論文審査の結果の要旨

動物におけるタンパク質のヒスチジン残基(His)のリン酸化は、セリン、スレオニン、チロシンのリン酸化と比べ研究が遅れている。これまでの哺乳類培養細胞を用いた研究から、Hisのリン酸化はHisキナーゼNDPKとpHisフォスファターゼPHPT1によって制御されていることが明らかになっている。しかし、生体内におけるこれらの生理的な機能はほとんどわかっていない。動物におけるHisリン酸化の生体内での役割を理解するため、申請者は線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) をモデル生物として用いて解析を進めた。その結果、神経細胞が傷ついた軸索を再生して機能を回復させるという、進化的に保存された神経細胞応答である軸索再生にPHIP-1が必要であることが見出された。さらに、NDK-1を過剰発現させると軸索の再生が阻害されることも見出された。これらの結果から、Hisのリン酸化が軸索再生に阻害的な役割を担っていることが明らかにされた。

さらにその後の生化学的および遺伝学的解析から、Hisリン酸化が軸索再生を阻害する分子機構として、NDK-1がヘテロ三量体Gタンパク質βサブユニット(Gβ)のHis-266をリン酸化し、このリン酸化がヘテロ三量体Gタンパク質αサブユニット(Gα)の1つであるGOA-1を活性化することで軸索再生が阻害されることが示された。

また軸索再生時にPHIP-1がどのように活性化されるか解析したところ、新規PHIP-1結合タンパク質であり、哺乳類のオートファジーキナーゼULKのホモログであるUNC-51がPHIP-1の112番目のセリン残基(Ser-112)をリン酸化することが見出された。さらに、リン酸化不全PHIP-1(S112A)とリン酸化模倣PHIP-1(S112E)変異体を用いた解析から、PHIP-1のSer-112のリン酸化がその触媒活性と軸索再生に重要であることが示された。これらの結果は、UNC-51がSer-112のリン酸化を介してPHIP-1を活性化していることを示唆している。以上の結果から、以下のモデルが提示された。軸索の損傷によりUNC-51が活性化され、その結果、PHIP-1がリン酸化され、活性化される。次に、PHIP-1がGPB-1を脱リン酸化することで、GOA-1シグナルが不活性化され、軸索の再生が促進される。

このように、本研究は、線虫を用いた軸索再生の解析により、可逆的なHisのリン酸化が生体機能を制御することの一例を示すものである。これらの内容は新規性があるだけでなく、学術的に非常に興味深い成果であるため、十分に評価できるものと考えられる。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。