

別紙1-1

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 福 菌 嵩

論 文 題 目 シャペロン複合体による ROCO キナーゼ

LRRK2/LRK-1 の制御機構

論文審査担当者

主 査	名古屋大学大学院理学研究科	教 授	工学博士	松 本 邦 弘
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	Ph.D.	森 郁 恵

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

ROCO ファミリープロテインキナーゼは種を越えて保存されたタンパク質であり、ROC-COR ドメインやプロテインキナーゼドメインなど複数のドメインを持つ。ヒト Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) は ROCO ファミリープロテインキナーゼのひとつであり、孤発性および家族性パーキンソン病の原因遺伝子として同定された。LRRK2 はタンパク質輸送やリソソームタンパク質分解経路、ミトコンドリア機能不全等に関わることがこれまでに示唆されている。しかし、その生理学的機能については不明の部分が多い。本論文では、ヒト LRRK2 に結合するタンパク質を LC-MS/MS 法により探索することにより、シャペロン複合体の構成因子として知られる BAG2 と HSC70 をそれぞれ同定した。生化学的解析から、LRRK2 は HSC70 と直接結合するが BAG2 は HSC70 を介して LRRK2 と結合すること、また BAG2 は HSC70 と LRRK2 の結合を減弱させることが示された。次に BAG2 および HSC70 の LRRK2 に対する生理学的な役割について解析するため、線虫 *Caenorhabditis elegans* をモデルとして、BAG2 の線虫ホモログ UNC-23 と LRRK2 の線虫ホモログ LRK-1 の関係について解析した。これまでの研究から、LRK-1 はゴルジ体においてシナプス小胞 (SV) タンパク質の極性的な局在制御を行っており、SV タンパク質がクラスリンアダプター因子 UNC-101 に依存した樹状突起特異的な輸送経路に選別されないようにすることがわかっている。そこで *unc-23* 変異体における SV タンパク質の局在について検討したところ、*lrk-1* 欠損変異体と同様に SV タンパク質が軸索だけでなく樹状突起の末端にも局在する異常を示した。この表現型は *lrk-1* 変異体の場合と同じく UNC-101 に依存していたこと、また遺伝学的に *unc-23* が *lrk-1* の上流で機能していたことから、UNC-23 は LRK-1 を介して SV タンパク質の UNC-101 依存的輸送経路への選別を抑制していると考えられた。さらに UNC-23 による LRK-1 制御の詳細を明らかにする目的で、*unc-23* 変異体の表現型を抑圧するサプレッサーをスクリーニングしたところ、HSC70 の線虫ホモログをコードする *hsp-1* 遺伝子のミスセンス変異が 3 系統得られた。これらのサプレッサー変異は、*unc-23* 変異の表現型を抑圧できるが *lrk-1* 変異の表現型は抑圧しなかったことから、HSP-1 は UNC-23 の下流かつ LRK-1 の上流で機能することが示唆された。神経細胞において、LRK-1 タンパク質はゴルジ体に局在して機能することが以前の解析から明らかになっている。そこで *unc-23* 変異体における LRK-1 タンパク質のゴルジ体への局在について検討したところ、そのゴルジ体への局在が顕著に低下していた。さらに、この低下は *hsp-1* 変異により有意に抑圧された。これらの結果から、UNC-23 は HSP-1 を介して LRK-1 のゴルジ体への局在を制御することにより、SV タンパク質の極性的な局在を制御することが示唆された。

以上のとおり、本論文は BAG2/HSC70 による LRRK2/LRK-1 の種を越えて保存された新たな制御機構を発見したものであり、内容に新規性があるだけでなく学術的にも十分評価できる。従って、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。