

主論文の要約

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

氏名：福菌 嵩

論文要約：

パーキンソン病は神経変性疾患の一種であり、世界で 500 万人以上が罹患している難病の一つである。2004 年に常染色体優性パーキンソン病の原因遺伝子の一つとして leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) が同定された。LRRK2 は ROCO ファミリープロテインキナーゼのひとつであり、種を越えて保存されている。これまでの研究から、LRRK2 はタンパク輸送やリソソームタンパク質分解経路、神経突起伸長、外因性細胞死、炎症反応のシグナル伝達経路、ミトコンドリア機能不全等の様々な生体反応経路に関わっていることが示唆されている。しかし、その生理学的機能については不明の部分が多い。

本研究では、ヒト LRRK2 に結合するタンパク質を LC-MS/MS 法により探索し、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。さらに、線虫 *Caenorhabditis elegans* をモデルとして、LRRK2 の線虫ホモログ LRK-1 が、BAG2 の線虫ホモログ UNC-23 と HSC70 の線虫ホモログ HSP-1 により、どのように制御されているかについて解析した。これまでの当研究室における研究から、LRK-1 はシナプス小胞 (SV) タンパク質の極性的な局在に必要であることが明らかになっている。神経は極性を持った細胞であり、軸索と樹状突起には性質や機能の異なるタンパク質が特異的に局在する。SV や多くの SV タンパク質は、主に軸索のシナプス前終末に局在し、樹状突起には局在しない。しかし、*lrk-1* 欠損変異体では、SV タンパク質の極性が失われ、軸索のみならず樹状突起の末端においても SV タンパク質の局在がみられる。*unc-23* 変異体では、*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シナプス前終末及び樹状突起の末端にも局在する表現型を示した。これまでに、*lrk-1* 変異体でみられる SV タンパク質の樹状突起への異所的な局在は、ゴルジ体から樹状突起末端への極性的な輸送に関わる AP-1 μ 1 クラスリンアダプタータンパク質 UNC-101 に依存することが明らかとなっている。そこで、*unc-23* 変異体についても調べたところ、*lrk-1* 変異体と同様に SV タンパク質の樹状突起への異所的な局在が UNC-101 に依存していた。このことから、UNC-23 と LRK-1 が同一の輸送経路で機能することが示唆された。なお、*unc-23* 変異体は SV タンパク質の局在異常だけでなく頭部の形態異常も示すが、*unc-101* 変異はこの表現型については抑圧しなかった。

申請者は、*unc-23* 変異体の表現型を抑圧する変異のスクリーニングも行い、その結果として 3 種類の *hsp-1* 変異を単離・同定した。これらの変異は、*unc-101* 変異とは異なり、*unc-23* 変異体の SV タンパク質の局在異常だけでなく頭部の形態異常も抑圧した。一方、*lrk-1* 変異体の SV タンパク質の局在異常は抑圧しなかったことから、HSP-1 は LRK-1 の

上流で機能すると考えられた。以前の当研究室における研究から、LRK-1 は主にゴルジ体に局在することがわかっている。そこで *unc-23* 変異体における LRK-1 のゴルジ体への局在を検討したところ、野生型と比べてその局在が減少していた。さらに、その減少は *hsp-1* 変異により抑圧された。以上の結果から、UNC-23-HSP-1 のシャペロン複合体はゴルジ体における LRK-1 の局在を制御することで、SV タンパク質の軸索への極性的な選別輸送を制御することが示唆された。