

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 中島 孝太郎

論 文 題 目

Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1, a novel interactor of rabphilin-3A, deubiquitylates rabphilin-3A and regulates arginine vasopressin secretion in PC12 cells

(ラブフィリン 3A の新規相互作用物質である CAND1 はラブフィリン 3A を脱ユビキチン化し、PC12 細胞においてバソプレシン分泌を調整する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

抑日 牙 治



名古屋大学教授

委員

竹本 さやか



名古屋大学教授

委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛



論文審査の結果の要旨

別紙1-2





バソプレシン(AVP)は下垂体後葉から開口放出にて分泌されるホルモンで、その過程には多数のステップが含まれる。ラブフィリン 3A は AVP 分泌不全による中枢性尿崩症を引き起こすリンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)における新規自己抗原として同定され、LINH の診断マーカーとして有用である可能性がある。今回、GST プルダウン法とプロテオーム解析を用いて、CAND1 を下垂体後葉におけるラブフィリン 3A の相互作用物質として同定した。CAND1 は下垂体と視床下部 SON にて発現した。CAND1 はラブフィリン 3A を脱ユビキチン化し、PC12 細胞において AVP 分泌を制御することが示された。AVP 分泌におけるラブフィリン 3A を含めた新規メカニズムの可能性を示し、CAND1 のホルモンまたは神経伝達物質の制御因子としての新しい役割を示唆した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ラブフィリン 3A は神経内分泌細胞に発現し、分泌小胞膜において低分子 G 蛋白質の Rab-3A、SNARE 蛋白質の SNAP25 と協同して作用し AVP 開口放出を制御する可能性がある。CAND1 は非 NEDD 化された CUL1 と結合し、SCF ユビキチン E3 リガーゼ複合体の形成を制御しユビキチン依存性タンパク質分解を調整する。CAND1 がラブフィリン 3A を脱ユビキチン化することによりその分解を阻害することにより、ラブフィリン 3A が増加し AVP 分泌を正に制御する可能性を示した。
2. インスリンを分泌する膵臓 β 細胞やアドレナリンを分泌する副腎髄質細胞といった内分泌細胞において、ラブフィリン 3A は Rab-3A、SNAP25 などと協同して作用しホルモン放出を制御することが知られている。本研究で用いた PC12 細胞はラット副腎髄質クロマフィン細胞由来の内分泌細胞であるが、既報においてラブフィリンの過剰発現によるホルモン分泌の増加などが報告されている。
3. ユビキチンプロテアソーム系はシナプス前アクティブゾーンにおいて synaptophysin、syntaxin、Munc1、RIM1、Bassoon、Piccolo のようなシナプス蛋白レベルを修飾する。E3 ユビキチンリガーゼである SCRAPPER が直接 RIM1 に結合、ユビキチン化し、RIM1 分解や生体内のプロテアソーム活性を介してシナプスの小胞放出を制御するという報告や、Rab-11A が $\beta 2$ アドレナリン受容体に接合する E3 ユビキチンリガーゼを含む HACE1 によってユビキチン化され活性化されるという報告があるが、ホルモン分泌の関与については報告されていない。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	中島 孝太郎
試験担当者	主査 柳月 牙治  竹本 雅也  勝野 雅央  指導教授 石馬 寛 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CAND1、ラブフィリン3AがAVP分泌を制御するメカニズムについて 2. ラブフィリンのAVPホルモン以外のホルモン分泌への関与について 3. E3ユビキチンリガーゼのホルモン分泌への関与について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				