

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域脳血管病態学教育研究分野 丁 江麗
指導教授氏名	今泉 忠淳
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 大山 力 副 査 鬼島 宏
(論文題目) ER export signals mediate plasma membrane localization of transmembrane protein TMEM72 (膜貫通タンパク質 TMEM72 の細胞膜局在における小胞体輸送シグナルの役割)	
(論文審査の要旨) <p>Transmembrane protein 72 (TMEM72)は、マウスやヒトでは腎臓の遠位尿細管に特異的に発現する分子量 37 kDa の 4 回膜貫通型タンパク質で、発生における役割や腎がんと関連が報告されているがその機能は未だ不明である。本研究では TMEM72 の機能解明へ向け、TMEM72 の細胞内局在およびその分子機構をヒト胎児腎細胞株である 293 細胞およびヒト子宮頸がん細胞である HeLa 細胞を用いて検討した。</p> <p>ヒト正常腎臓組織を免疫組織化学法により検討すると TMEM72 は腎遠位尿細管の頂端膜と側底膜の両方に発現を認めた。次に、TMEM72 の細胞内局在を詳細に検討する目的で、HeLa 細胞および 293 細胞に TMEM72 タンパク質、または種々の変異体を過剰発現後、蛍光免疫染色を行った。その結果、野生型 TMEM72 の細胞膜上への発現が確認された。この際、膜貫通ドメインを欠失させると、TMEM72 は小胞体に留まり、その結果、小胞体ストレスと、それに続く UPR (unfolded protein response) が誘導されることが分かった。一方、C 末端または C 末端に存在するペプチドモチーフ KRKKRKAPEVLAS の欠失は TMEM72 を小胞体へ停滞させる一方、TMEM72 の N 末端に本モチーフを付加した変異体では細胞膜への局在が回復したことから、このモチーフが小胞体からゴルジ体への移行に重要なアミノ酸モチーフであることが想定された。さらに、2 種類の当該アミノ酸モチーフの欠失変異体の詳細な細胞内局在解析から、実際にこのモチーフが小胞体からゴルジ体への移行を制御することが明らかになった。さらに COPII (coat protein complex II) 小胞の構成サブユニットである Sec23A との共局在解析から、このアミノ酸モチーフが COPII 小胞を介したタンパク質輸送に重要であることを明らかにした。</p> <p>本研究は、機能未知の膜タンパク質 TMEM72 の細胞膜移行のメカニズムを始めて明らかにした論文であり、独自性が高く学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	FEBS J. 2022 (in press)