

Protrudin Regulates Endoplasmic Reticulum Morphology and Function Associated with the Pathogenesis of Hereditary Spastic Paraplegia

橋本, 寛

<https://doi.org/10.15017/1654719>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名： 橋本 寛

論 文 名： **Protrudin Regulates Endoplasmic Reticulum Morphology and Function Associated with the Pathogenesis of Hereditary Spastic Paraplegia**

(Protrudin は小胞体構造を制御し遺伝性痙性対麻痺病因に関与する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Protrudin は神経における小胞輸送を制御する膜タンパク質である。Protrudin 遺伝子 (ZFYVE27) の変異は遺伝性痙性対麻痺 (HSP) 家系で報告されており、SPG33 とよばれる。神経特異的プロモーター下で His-FLAG タグの付いた Protrudin が発現するトランスジェニックマウスを作成し、その脳抽出物から Protrudin を含む複合体を精製した後、質量分析装置を用いて Protrudin 結合タンパク質を同定したところ、Protrudin は他の HSP 関連タンパク質である Myelin proteolipid protein 1 (SPG2)、Atlastin-1 (SPG3A)、REEP1 (SPG31)、(REEP1 に類似する)REEP5、Kif5A (SPG10)、Kif5B、Kif5C、(Reticulon 2, SPG12 に類似する)Reticulon 1,3,4 と結合することがわかった。Protrudin の膜タンパク質のトポロジー解析を行った結果、他の SPG タンパク質と似た Hydrophobic hairpin domain を有していることが示唆された。Protrudin はチューブ状小胞体 (ER) に優位に局在しており、過剰発現によりチューブ状 ER ネットワークの形成や安定化を促進した。HSP 家系で認められる Protrudin(G191V)変異は安定性を増やし、ER ストレス上昇に寄与していることが示唆された。これらの結果は、Protrudin が ER 構造や機能制御に寄与し変異による制御破綻が HSP の発症原因となることを示唆している。