

# 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

(別紙様式2)

氏名	橋本 寛			
論文名	Protrudin Regulates Endoplasmic Reticulum Morphology and Function Associated with the Pathogenesis of Hereditary Spastic Paraplegia			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中別府 雄作
	副査	九州大学	教授	康 東天
	副査	九州大学	教授	目野 主税

### 論文審査の結果の要旨

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*)の変異が遺伝性痙性対麻痺 (HSP) 家系で報告されていることから、protrudinはspastic paraplegia (SPG) 33ともよばれる。申請者は、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製し、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)、REEPI (SPG31)、REEPI 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の結果、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は主にチューブ状小胞体 (ER) 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構造やその機能制御に寄与し、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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。