

GPR125 (ADGRA3) is an autocleavable adhesion GPCR that traffics with Dlg1 to the basolateral membrane and regulates epithelial apico-basal polarity

櫻井, 翼

<https://hdl.handle.net/2324/6787443>

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier Inc on behalf of American Society for Biochemistry and Molecular Biology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license



氏 名： 櫻井 翼

論文名： GPR125 (ADGRA3) is an autocleavable adhesion GPCR that traffics with Dlg1 to the basolateral membrane and regulates epithelial apico-basal polarity

(GPR125 (ADGRA3) は 自己分解能をもつadhesion型GPCRでありDlg1と共に basolateral膜へ輸送され上皮細胞のapicobasal極性を制御する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) の中のadhesion型ファミリーは、7回膜貫通ドメインの直前にある高度に保存されたGPCR-autoproteolysis-inducing (GAIN) ドメインと様々な接着関連ドメインを含む大きな細胞外領域をN末端にもつことで特徴付けられる。adhesion型GPCRは生体内に広く発現しており、発生、血管新生、シナプス形成、腫瘍形成など様々な機能に関与している。GPR125 (ADGRA3) は、未だリガンド不明のadhesion型GPCRであり、ゼブラフィッシュの原腸形成において平面細胞極性を調節することが示されているが、哺乳類細胞における生化学的性質や役割については多くが不明なままであった。本論文において私は、ヒトGPR125をイヌ腎臓上皮MDCK細胞およびヒト胚性腎臓HEK293細胞で発現させると、シス型自己タンパク質分解を受けることを示した。この自己分解は、GPR125合成の初期段階において、GAINドメイン内の非典型的なGPCR proteolysis site (GPS) で起こると思われる。さらに、その生成物、すなわちN末端フラグメントとC末端フラグメントは、他のadhesion型GPCRで見られると同様に、自己タンパク質分解後も結合したままの状態にあると考えられた。極性をもつ状態のMDCK細胞においては、GPR125は細胞膜のbasolateral膜ドメインに選択的に輸送されるが、この輸送にはGPR125のC末端にあるPDZドメイン結合モチーフと、このモチーフを介した細胞極性タンパク質Dlg1との相互作用が必要である。GPR125をノックダウンすると、Dlg1をノックダウンした時と同様に、MDCK細胞のマトリゲル3次元培養系において、複数の管腔をもつ異常なシストが形成される。このmultilumenタイプの表現型と一致して、GPR125をノックアウトしたMDCK細胞のシスト形成時には、紡錘体の配向異常が認められた。このように、自己分解能をもつadhesion型GPCRであるbasolateralタンパク質GPR125は、上皮細胞のapicobasal極性の形成において重要な役割を担うと考えられる。