

Molecular mechanisms underlying topological remodeling of the Pex14 N-terminal domain in peroxisomal matrix protein transport

安光, 趙彦

<https://hdl.handle.net/2324/7443269>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	安光 起彦			
論 文 名	Molecular mechanisms underlying topological remodeling of the Pex14 N-terminal domain in peroxisomal matrix protein transport(ペルオキシソームマトリックスタンパク質輸送における Pex14 N 末端領域の膜トポロジー再構築機構の解明)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	田村 茂彦
	副 査	九州大学	教授	太田 訓正
	副 査	九州大学	教授	本庄 雅則 (医学研究院)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ペルオキシソームは、酵母から哺乳類に至る真核生物全般に広く存在し、極長鎖脂肪酸の β 酸化やプラズマローゲン型エーテルリン脂質の生合成などの脂質代謝をはじめ多岐にわたる代謝機能を担うオルガネラである。これまでペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子解明からペルオキシソーム形成因子(ペルオキシシン)の同定と機能解析が行われてきたが、マトリックスタンパク質の膜透過輸送機構の詳細は未だ明らかにされていない。ペルオキシシンの中でも Pex14 はペルオキシソーム膜上に局在し、ペルオキシソーム移行シグナル 1 (PTS1)の受容体である Pex5 と結合することで Pex5-PTS1 タンパク質複合体の膜透過輸送に重要な役割を果たすと考えられている。これまでに Pex5 との結合ドメインを有する Pex14N 末端側領域の結晶構造が報告されているが、この N 末端側領域がどのようにしてマトリックスタンパク質の膜透過輸送を担うのか不明のままであった。そこで本申請者はペルオキシソーム膜透過輸送の分子メカニズム解明を目的として、Pex14 N 末端側領域の膜配向性変化における Pex6 および Pex5 ユビキチン化の役割を解明すべく研究を遂行した。

本申請者は、Pex14N 末端側領域の膜配向性は界面活性剤ジギトニンを用いた免疫染色法とプロテアーゼ耐性アッセイにより解析を行なった。その結果、野生型 CHO-K1 細胞および正常ヒト線維芽細胞では Pex14N 末端側領域はペルオキシソームのマトリックス側または膜内に配向していたが、Pex6 およびそのペルオキシソーム膜へのリクルート因子である Pex26 を欠損した変異 CHO 細胞とヒト患者由来の線維芽細胞では細胞質側に露出していることを見出した。一方、その他のペルオキシシン、Pex1、Pex2、Pex10、Pex12 をそれぞれ欠損したヒト患者由来細胞では正常細胞と同じく Pex14N 末端側領域は膜内に配向していた。この膜配向性変化は ATP 依存的な作用であること、そして AAA タンパク質ファミリーに対する阻害剤のひとつである NMS-873 を正常細胞に対して処理することでも Pex14N 末端側領域が細胞質側に露出するようになることを明らかにした。さらに、ユビキチン活性化酵素 E1 の阻害剤である MLN-7243 処理を行うと、Pex6 または Pex26 欠損性の細胞で細胞質側に露出していた Pex14N 末端側領域が検出できなくなること、そして Pex5 の膜配向性も変化することを明らかにした。つまり、Pex6 は ATP 依存的に Pex14N 末端側領域の動的な膜配向性変化を引き起こし、Pex14 が担う膜透過輸送を制御することが示唆された。上記の

結果から、本研究は Pex6 が ATP 依存的に Pex5 を Pex14 から解離させて Pex14N 末端側領域を膜内へ配向し次の新たな輸送に備えること、一方、Pex5 のモノユビキチン化によって Pex14N 末端側領域を細胞質側へ配向させることで Pex5 のリサイクリングに寄与することを明らかにした。従って、本研究の成果はペルオキシソーム膜透過輸送メカニズムの理解に重要な知見を与えるものであり、価値ある業績と評価される。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認められる。