

学位論文抄録

SUMO選択的AAAシャペロンfidgetin/FIGL-1による細胞内機能制御
(Regulation of cellular functions by a SUMO-selective AAA chaperone, fidgetin/FIGL-1)

鬼 武 彰 宣

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子細胞制御学

指導教員

小 椋 光 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子細胞制御学

学位論文抄録

[目的] AAA (ATPases Associated with various cellular Activities) タンパク質の1つである fidgetin は内耳や目の発達異常や行動異常, さらには口唇裂・口蓋裂を発症する *fidget* (落ち着きのない) 変異マウスの原因因子として同定されている。Fidgetin はその変異が哺乳類の発達異常を導く最初の AAA タンパク質であるにもかかわらず, その細胞内機能や分子機構などは全く分かっていない。そこでこれらを明らかにするためにモデル動物である線虫を用いて, fidgetin ホモログ FIGL-1 の遺伝細胞学的解析を行った。

[方法] 線虫細胞及び培養細胞を用い, 野生型及び変異型 FIGL-1 の免疫抗体染色により FIGL-1 の細胞内局在を解析した。また, FIGL-1 と翻訳後修飾因子 SUMO (small ubiquitin-related modifier) の線虫ホモログ SMO-1 との関連を知るために, 酵母 two-hybrid 法, pull down assay, 免疫沈降法により FIGL-1 と SMO-1 の相互作用を解析した。さらに *figl-1* 欠失線虫株を用いたレスキュー実験により, FIGL-1 の機能の重要性を明らかにした。

[結果] FIGL-1 は核に局在し, その局在を決定付ける核移行シグナル (NLS) のアミノ酸配列が PKRVK であることを同定した。この配列を細胞質局在タンパク質に付加すると核局在を示すことから, NLS として機能するのに必要かつ十分であることを明らかにした。また NLS 変異は *figl-1* 欠失線虫株をレスキューしないため, 核に局在することが FIGL-1 の機能に必須であることを示した。一方, FIGL-1 は SMO-1 と *in vitro*, *in vivo* において特異的に相互作用することを明らかにし, それぞれにおけるその結合部位を同定した。さらに SMO-1 との結合部位に変異を導入した FIGL-1 は, *figl-1* 欠失線虫株をレスキューしないため, SMO-1 と結合することが FIGL-1 の機能に必須であることを示した。

[考察] FIGL-1 の核局在, SMO-1 との特異的相互作用, FIGL-1 と SMO-1, さらには fidgetin と SUMO が関与する細胞内機能を踏まえると, fidgetin/FIGL-1 は SUMO 化された核内タンパク質を基質として, その活性制御を担っている分子シャペロンと考えられる。

[結論] 本研究は, FIGL-1 の分子機構の一端を明らかにし, その細胞機能についての手掛かりを与えた。機能未知であるヒト fidgetin の機能に示唆を与えるものであり, その解明に貢献することが期待される。本研究及び関連研究の知見を総合すると, まだ同定されていないが, 今後, 口腔顔面形成異常疾患等の患者から fidgetin 変異が同定される可能性が推測され, それらの疾患の発症機序の解明にも繋がる。