


(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Rap2 function requires palmitoylation and recycling endosome localization

(Rap2 はパルミトイル化によるリサイクリング小胞局在を必要とする )

BAYARJARGAL  
氏 名 MAITSETSEG  印

## 論 文 要 旨

〈 目的 〉 R a p 2 A , B , C は R a s 癌 遺 伝 子 産 物 の 類 縁 分 子 で あ る が 、 そ の 機 能 に R a s と 同 様 の C 末 端 領 域 脂 質 修 飾 に よ る 膜 結 合 を 要 す る 否 か 、 ま た 、 ど の 膜 系 に 局 在 し て 機 能 す る か 不 明 で あ っ た 。 一 方 、 蛋 白 キ ナ ー ゼ T N I K 、 M I N K は 近 年 、 神 経 シ ナ プ ス 制 御 や 精 神 疾 患 と の 関 連 が 注 目 さ れ て い る 。 私 共 は R a p 2 が T N I K 、 M I N K を 活 性 化 す る こ と 、 T N I K 、 M I N K が シ ナ プ ス 足 場 蛋 白 質 を リ ン 酸 化 す る こ と を 最 初 に 見 い だ し た 経 緯 か ら 、 T N I K の 活 性 化 を 指 標 に R a p 2 脂 質 修 飾 の 必 要 性 と R a p 2 が 機 能 す る 膜 系 を 検 討 し た 。

〈 方 法 〉 R a p 2 の 脂 質 修 飾 は 、 C 末 端 領 域 へ の 変 異 導 入 と 薬 理 的 阻 害 剤 に よ り 操 作 し た 。 膜 結 合 は 、 R a p 2 を 発 現 し た 培 養 細 胞 を 界 面 活 性 剤 に よ り 分 画 し て 評 価 し た 。 膜 系 の 種 類 は 細 胞 内 局 在 ( 細 胞 膜 、 小 胞 膜 等 ) で 評 価 し た 。 T N I K の 活 性 化 は 、 そ の 自 己 リ ン 酸 化 能 と 、 T N I K の 持 つ 細 胞 接 着 伸 展 阻 害 能 を 指 標

に評価した。

〈結果〉 Rap2 A, B, C は上流下流二種類の脂質修飾を受けている。すなわち、下流末端に強疎水性のガラニルガラニル基 (Rap2 B) か、若干劣るファルネシル基 (Rap2 A, C) を持つ。加えて、全ての Rap2 が末端からやや上流にパルミトイル基を持つ。これら上流下流の脂質修飾を受けた Rap2 A, B, C は全て膜に結合したが、上流パルミトイル化を阻害すると、下流にガラニルガラニル基を持つ Rap2 B 以外は膜結合能を喪失した。しかし、膜に残存した Rap2 B は、TNIK を活性化する能力は失っていた。従って、非パルミトイル化 Rap2 は、膜結合能があっても機能を喪失すると考えられた。

この機能喪失の原因として、パルミトイル基の喪失により、本来機能すべき膜系への局在が障害される可能性を考えた。実際、パルミトイル基を持たない Rap2 は核近傍のリサイクリング小胞への集積能を喪失していた

が、正常 Rap2 は同小胞に集積し TNIK を動員した。

以上、リサイクリング小胞が Rap2 の機能する膜系であること、同小胞がシグナルを発する小胞であることが初めて明らかとなったが、本研究と前後して Rap2 による神経シナプス制御へのリサイクリング小胞の関与が示唆されており、本研究では具体的証左が提示されたと言える。

平成23年 2月 16日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	バイルジャルガル・ マイツェツェグ
論文審査委員	審査日	平成 23 年 2 月 16 日	
	主査教授	鈴木敏彦	
	副査教授	松下正之	
	副査教授	山本秀幸	
(論文題目)			
Rap2 function requires palmitoylation and recycling endosome localization			
上記の論文に関して慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
低分子量 G 蛋白質 Ras の脂質修飾は膜での標的分子活性化と細胞機能発現に必須であり、細胞機能発現のための特異的膜系への局在にも必要と考えられている。一方、Ras 類縁分子 Rap2A、B および C (以下 Rap2) の脂質修飾の意義は不明であった。今回、Rap2 標的分子 TNIK の機能を指標に解析することにより Rap2 の脂質修飾の意義を明らかにした。			
2. 研究内容			
Rap2 は Cys180 プレニル化 (Rap2A、C はファルネシル化、Rap2B はゲラニルゲラニル化) と Cys176/177 パルミトイル化の二重脂質修飾を受けて膜に結合する。しかし、著者らの各種非修飾変異体の生化学的解析から、Rap2B だけはパルミトイル化なしにプレニル化単独で膜結合が可能と判明した。さらに、この非パルミトイル化 Rap2B は TNIK の生化学的活性化も引き起こした。一方、Rap2 により活性化された TNIK の主な機能は細胞伸展の抑制であるが、非パルミトイル化 Rap2B は TNIK による伸展抑制を誘導しなかった。			
この相違の説明として、非パルミトイル化 Rap2B の膜結合能が細胞機能発揮のための特異的膜系への局在には不十分である可能性が考えられた。実際、野生型 Rap2A、B および C はリサイクリング小胞に集積して TNIK をリクルートしたが、非パルミトイル化変異体やパルミトイル化阻害剤処理細胞の Rap2 はリサイクリング小胞集積能を喪失していた。以上より著者らは、TNIK の細胞機能には Rap2 のパルミトイル化によるリサイクリング小胞集積能を必要とすると結論した。			
3. 研究成果の意義と学術的水準			
リサイクリング小胞は接着分子や神経シナプス受容体などの輸送調節に重要な役割を演じるが、本研究は同小胞がシグナル伝達にも重要な役割を演じることを初めて明らかにしたものであり、高い水準にあると考えられる。			
以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
3 \*印は記入しないこと。