OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Adaptor protein complex 1 facilitates ciliary localization of serotonin receptor type 6
Author(s)	秦, 圓圓
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105807
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　　名　（　秦 圓圓 (Qin Yuanyuan)　）	
論文題名	Adaptor protein complex 1 facilitates ciliary localization of serotonin receptor type 6 （アダプター蛋白質複合体1は、セロトニン受容体6型の繊毛への局在を促進する）

論文内容の要旨

The primary cilium, an immotile protrusion of vertebrate cells, detects chemical and mechanical stimuli in the extracellular milieu and transduces them into the cell body, thereby contributing to cellular development and homeostasis. In the mammalian brain, serotonin receptor type 6 (Htr6) and other specific G protein-coupled receptors (GPCRs) localize preferentially to primary cilia and function in ciliary chemical detection; however, the molecular mechanism by which a subset of GPCRs is transported to primary cilia has not been fully elucidated. In the present study, we demonstrate that a region in the fourth intracellular domain of Htr6 (Htr6 i4) is sufficient for ciliary localization. In yeast, the interaction of this region with the C-terminal region of γ1-Adaptin, a subunit of adaptor protein complex 1 (AP-1), was identified. The interaction between Htr6 and γ1-Adaptin was confirmed by immunoprecipitation analysis using HEK293T cells. The preference for ciliary localization of Htr6 and Htr6 i4 was significantly decreased by ablation of *γ1-Adaptin* in hTERT RPE-1 cells, which was rescued by exogenous expression of γ1-Adaptin. Furthermore, Htr6 and Htr6 i4 showed reduced localization to primary cilia in *γ1-Adaptin*-depleted cultured hippocampal neurons compared with control neurons. These results indicate that the ciliary localization of Htr6 is facilitated by AP-1-mediated membrane trafficking.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（秦　圓圓　（Qin Yuanyuan））		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授　松﨑秀夫 副査　教授　横山　茂 副査　教授　木村　亮	

論文審査の結果の要旨

本論文は、脊椎動物において細胞のバイオセンサーとしての役割を担う１次繊毛に関連する分子の機能について、細胞生物学的な手法を用いて解析した研究である。

哺乳類の脳では、セロトニン受容体6型（Htr6）を含む特定のG蛋白質共役型受容体が１次繊毛に優先的に局在して化学的な検知を行い、中枢神経系の発達に関与する。１次繊毛の機能異常は、自閉スペクトラム症を含む全身性の症状を呈する繊毛病を惹起する。一方、それらの受容体が１次繊毛に輸送される分子メカニズムは、十分には解明されていない。本研究は、Htr6の繊毛への局在を制御する輸送機構について検討した。

まず、Htr6の第4細胞内ドメイン（Htr6 i4）内の領域が、Htr6の繊毛局在にとって十分であることを示した。次に、酵母において、この領域が、アダプター蛋白質複合体1のサブユニットであるγ1-AdaptinのC末端領域と結合することを見出した。Htr6とγ1-Adaptinの結合は、HEK293T細胞を用いた免疫沈降法によっても確認された。hTERT RPE-1細胞においてγ1-Adaptinを欠失させると、Htr6およびHtr6 i4の繊毛への局在は有意に低下し、この低下は、外因性のγ1-Adaptinの発現により回復した。更に、培養海馬ニューロンにおいてγ1-Adaptinを欠乏させると、 Htr6およびHtr6 i4の繊毛への局在は低下した。

以上の知見により、Htr6が中枢神経系の正常な発達に寄与するために必要な繊毛局在が、アダプター蛋白質複合体1が媒介する膜輸送により促進されることを初めて示したことは、学位に値する。